

Bestimmung von Somatomedin B im Serum
Untersuchung zur Pathogenese des Minderwuchses
bei rheumatoider Arthritis im Kindesalter

Peter Ripperger

1980



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548319_0083

Aus der Kinderklinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. K. Betke

Bestimmung von Somatomedin B im Serum
Untersuchung zur Pathogenese des Minderwuchses
bei rheumatoider Arthritis im Kindesalter

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter Ripperger
aus
Stettenhofen

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr. K. Betke
Mitberichterstatter:	Prof.Dr. O. Butenandt
Dekan:	Prof.Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	15.1.1980



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung
 - 1.1. Stellung der juvenilen rheumatoiden Arthritis in der Kinderheilkunde
 - 1.2. Minderwuchs bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis
 - 1.3. Somatomedine
2. Methodik
 - 2.1. Radioimmunoassay von Somatomedin B
 - 2.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay
 - 2.1.2. Material
 - 2.1.3. Serumgewinnung
 - 2.1.4. Durchführung des Radioimmunoassay von Somatomedin B
 - 2.1.5. Reproduzierbarkeit des Assay
3. Patientengut
 - 3.1. Kontrollkollektiv
 - 3.2. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom
4. Ergebnisse
 - 4.1. Serumpool
 - 4.2. Kontrollkollektiv
 - 4.3. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom
 - 4.3.1. Gruppe I Patienten mit Minderwuchs ohne Wachstumshormon-Therapie

- 4.3.2. Gruppe II Patienten mit Minderwuchs mit Wachstumshormon-Therapie
- 4.3.3. Gruppe III Patienten mit Normalgröße
- 4.3.4. Patienten mit bzw. ohne Glucocorticoid-Therapie
- 4.3.5. Vergleich von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
5. Diskussion
 - 5.1. Serumpool
 - 5.2. Kontrollkollektiv
 - 5.3. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom
 - 5.3.1. Gruppe I Minderwuchs ohne Wachstumshormon-Therapie
 - 5.3.2. Gruppe II Minderwuchs mit Wachstumshormon-Therapie
 - 5.3.3. Gruppe III Patienten ohne Minderwuchs
 - 5.4. Zur Problematik der Corticosteroid-Therapie
 - 5.5. Schlußbetrachtung
6. Zusammenfassung
7. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Stellung der juvenilen rheumatoiden Arthritis in der Kinderheilkunde

In der Kinderheilkunde unterscheiden wir zwei Hauptscheinungsformen des Rheumatismus, nämlich das akute Krankheitsbild, das rheumatische Fieber (syn. Polyarthrit^{is} acuta rheumatica), und die chronische Verlaufsform, die juvenile rheumatoide Arthritis (syn. primär-chronische Polyarthrit^{is}, chronische Mono-, Oligo- und Polyarthrit^{is}) mit ihren Unterformen. Ein Übergang von der akuten in die chronische Phase der Erkrankung wird im Kindesalter außerordentlich selten beobachtet (101). Jedoch sowohl durch das Erkennen der Streptokokkenätiologie und der darauf folgenden immunpathogenetischen Mechanismen, als auch durch die Einführung des Penicillins in die Therapie und Prophylaxe (59,103) des rheumatischen Fiebers, hat dieses viel an sozialmedizinischer Bedeutung verloren. Letale Verläufe und Herzinvalidität werden nur noch selten beobachtet. Auch hat allgemein die Erkrankungshäufigkeit abgenommen (49). Ganz anders verhält es sich mit der juvenilen rheumatoiden Arthritis, deren Ätiologie noch immer weitgehend unbekannt ist. Die Therapie ist häufig problematisch; Krankheitsfolgen bis hin zur Verkrüppelung und Invalidität und eine von Krankheitsdauer und vom Alter bei Krankheitsbeginn abhängige Letalität - bis zu ca. 10% beim Still-Syndrom (57,58,59) - verleihen der rheumatoiden Arthritis besonderes Gewicht. Auch scheint die Morbidität eher anzusteigen (59). Die rheumatoide Arthritis im Kindesalter unterscheidet sich von der Arthritis des Erwachsenen deutlich in ihrem klinischen Verlauf: Beginn mit Fieber, ausgeprägtem Krankheitsgefühl, plötzliche schmerzhafte Ergüsse in einem oder mehreren Gelenken und das lachsfarbene, morbilliforme Exanthem. Fast konstant lassen sich Rheumafaktoren bei Kindern nicht nachweisen. Auch fällt bei Kindern der hohe Anteil an viszeraler Beteili-

gung auf: Schwellung von Leber, Milz und Lymphknoten beim sogenannten Still-Syndrom (syn. systemic chronic mono-, oligo- and polyarthrititis). Besonders gefürchtet ist die Iridozyklitis, die bis zur Erblindung führen kann, und die bei der Erwachsenenform nicht auftritt. Zudem finden sich nur bei einem kleinen Teil der älteren Kinder Rheumaknoten. Relativ selten beim Erwachsenen ist auch die Amyloidose, die vor allem Herz und Niere betrifft, und die in der Regel für den letalen Ausgang der rheumatoiden Arthritis beim Kind verantwortlich ist.(59)

1.2. Minderwuchs bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis

Das Wachstum des normalen Kindes ist ein komplexer Vorgang, der nicht nur von einem intakten Endokrinium abhängig ist, sondern auch durch exogene und genetische Faktoren beeinflusst wird. So sind Minderwuchs bei schweren Krankheiten, Mangelernährung und emotionaler Deprivation beschrieben (39,74,75,76). In der Regel folgt ein Aufholwachstum, wenn die Krankheitsursache beseitigt wird (76,77).

Daher ist es nicht überraschend, daß als eine Komplikation der juvenilen rheumatoiden Arthritis eine Wachstumsretardierung bis hin zum Wachstumsstillstand auftritt. Bereits 1897 schrieb STILL (100) in seiner klassisch gewordenen Abhandlung: "Ein bemerkenswerter Zug ist der allgemeine Wachstumsstillstand, wenn die Krankheit über den Zeitpunkt des Zahnwechsels fort dauert." Auch andere Autoren beschrieben den Minderwuchs bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis (50,55,61) zu einem Zeitpunkt, als das Cortisol als Therapeutikum noch unbekannt war. In der Regel wurde ein vorzeitiger Epiphysenschluß für das Zurückbleiben des Wachstums verantwortlich gemacht (13,14,61). Mit der Einführung der Corticosteroide in die Therapie wurde die Beurteilung des Minderwuchses bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis schwieriger. Während JOB (51), WEILL (122), LOUYOT et al. (65) die Steroidtherapie als Hauptursache des Minderwuchses betrachten, schreibt doch die Mehrzahl

der Autoren dem Krankheitsgeschehen selbst einen Einfluß auf das Wachstum zu (5,8,63,78,89,102,104,106). Je früher die Krankheit einsetzt, je höher ihre Aktivität, je ausgeprägter ihre Viszeralbeteiligung ist und je länger sie andauert, desto wahrscheinlicher resultiert eine Minderung des Wachstums. Die dabei notwendige Steroidtherapie habe lediglich einen additiven Effekt. Je nach Autor sind dabei 5 % bis 17 % der Kinder mit rheumatoider Arthritis von einem Minderwuchs betroffen (40,63,88). SÄNGER (88), LAAKSONEN (62) und BUTENANDT et al. (10,11) konnten jedoch erneut zeigen, daß Minderwuchs auch ohne Steroidtherapie auftritt. Weiterhin konnten BUTENANDT und Mitarbeiter (9) demonstrieren, daß die rheumatoide Arthritis im Kindesalter allein den Minderwuchs bewirkt und keine zusätzliche entscheidende Hemmung des Wachstums durch die Corticosteroidtherapie hinzutritt, und daß auch nicht mangelnde Produktion und Sekretion von humanem Wachstumshormon die Wachstumsretardierung verursachen (10,11). Es galt also, nach anderen Ursachen für das Sistieren des Wachstums bei der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter zu suchen.

1.3. Somatomedine

Die Möglichkeit dazu bot sich, als SALMON und DAUGHADAY (84,85) 1956/57 ihre aufsehenerregende Beobachtung veröffentlichten, daß das Wachstumshormon seine Wirkungen auf das wachsende Gewebe nicht direkt, sondern über einen Mediator ausübt, den sie "sulfation factor" nannten, da er die Aufnahme von radioaktiv markiertem Sulfat in den Knorpel stimuliert. Dieser "sulfation factor" (SF) - Gegenstand zahlreicher Untersuchungen - erwies sich als abhängig vom Wachstumshormon, denn es zeigte sich, daß die Aktivität dieses das Wachstum fördernden Faktors erhöht war bei Akromegalie (41,44,56,64,90) und erniedrigt bei Hypopituitarismus (1,6,20,41,43,44,56,64,90). Ebenso fällt die SF-Aktivität nach Hypophysektomie mit einer

Halbwertszeit von ca. 3 - 4 Stunden auf etwa 20 - 40 % des Ausgangswertes ab (4,16,18,22). Werden dagegen hypophysäre Zwerge mit humanem Wachstumshormon behandelt, so beginnt die SF-Aktivität nach etwa 3 Stunden signifikant anzusteigen und erreicht ihr Maximum nach etwa 24 Stunden (1,20,24,43,90,91). Im Laufe der Untersuchungen wurde auch festgestellt, daß dieser wachstumshormonabhängige Serumbestandteil nicht nur den Einbau von Sulfat in das Chondroitin des Knorpels verschiedener Spezies stimuliert, sondern auch eine Steigerung des Thymidineinbaus in die DNA von Knorpelzellen bewirkt (21), die Umwandlung von Prolin in Hydroxyprolin im Kollagenstoffwechsel beschleunigt (19), den Einbau von Uridin in die RNA der Knorpelzelle fördert (86) und den Einbau von Leucin in Protein-Polysaccharidkomplexe stimuliert (86). Die biologischen Wirkungen des "sulfation factor" blieben auch nicht auf den Knorpelstoffwechsel beschränkt. SALMON und DUVAL (87) zeigten, daß ein teilweise gereinigter "sulfation factor" insulinartige Wirkungen am isolierten Rattenzwerchfell hat, während HALL und UTHNE (42) nachwiesen, daß eine ähnliche "sulfation factor"-Präparation die Umwandlung von ^{14}C -Glukose in $^{14}\text{CO}_2$ im Fettgewebe der Ratte stimuliert. Da schon konkrete Hinweise vorhanden waren, daß alle diese Wirkungen verschiedenen Serumfaktoren zuzuordnen seien, schlugen DAUGHADAY et al. (23) die mehr übergreifende Bezeichnung "Somatomedin" vor. Zu dieser Familie der Somatomedine werden nun eine ganze Reihe von Peptiden gezählt, die alle folgende Bedingung erfüllen (119):

1. Sie stehen unter Kontrolle des Wachstumshormons
2. Sie sind insulinartig in ihren Wirkungen
3. Sie stimulieren das Wachstum eines oder mehrerer Gewebe

Einer dieser Wachstumsfaktoren ist das Somatomedin B. Diese Bezeichnung wurde 1973 von UTHNE (114) für den Faktor vorgeschlagen, der zwar nicht den Sulfateinbau

in den Knorpel, wohl aber die DNA-Synthese in menschlichen Gliszellen stimuliert. Gemessen wurde dieser Effekt durch die verstärkte ^3H -Thymidinaufnahme in die Zelle. 1974 konnten FRYKLUND und Mitarbeiter (36,37) das Somatomedin B rein darstellen und zeigen, daß Somatomedin B auch die Vermehrung von menschlichen Fibroblasten aus embryonalem Lungengewebe in der Zellkultur stimuliert. Zudem teilten sie mit, Daß Somatomedin B aus 44 Aminosäuren besteht, 4 Disulfidbrücken besitzt, ein Molekulargewicht von etwa 5000 aufweist und daß das N- bzw. carboxyl-terminale Ende Aspartat bzw. Threonin ist. Der isoelektrische Punkt des Peptids liegt bei 5,9 - 6,4 , also im leicht sauren Bereich. In gleicher Weise wurde Somatomedin B auch von anderen Autoren beschrieben (94,121,123) und seine Abhängigkeit vom Wachstumshormon demonstriert: Somatomedin B ist hoch bei Akromegalie und niedrig bei Hypopituitarismus (32,94,126). 1975 stellte YALOW (126) einen Radioimmunoassay für Somatomedin B vor und konnte Somatomedin B nicht nur im Serum, sondern auch im Urin nachweisen (127). YALOW (126) gibt für Somatomedin B eine Halbwertszeit von ca. 1 Stunde an und teilt mit, daß Somatomedin B im nativen Plasma an ein Trägermolekül von der Größe der γ -Globuline gebunden vorkommt.

Bisher ist über das Verhalten von Somatomedin B bei der rheumatoiden Arthritis nichts bekannt. Möglicherweise ist eine Verminderung der Somatomedine ursächlich an der Wachstumsverzögerung dieser Erkrankung beteiligt. Das Verhalten von Somatomedin B bei Kindern mit rheumatoider Arthritis soll nun in der vorliegenden Arbeit untersucht werden.

2. Methodik

2.1. Radioimmunoassay von Somatomedin B

2.1.1. Prinzip des Radioimmunoassay

Alle radioimmunologischen Nachweisverfahren gehören zu den sogenannten Proteinbindungsmethoden (79). Grundlage

dabei ist die Reaktion der zu bestimmenden Substanz X mit einem spezifischen, gegen diese Substanz X gerichteten Antikörper. Diese Reaktion ist reversibel und gehorcht dem Massenwirkungsgesetz. Wird nun zu einem Testansatz eine bestimmte Menge radioaktiv markierter Substanz X zugegeben, so werden nichtmarkierte und markierte Moleküle der Substanz X um die begrenzte Anzahl der Bindungsstellen am Antikörper konkurrieren. Das Verhältnis von unmarkierter und markierter am Antikörper gebundener Substanz X ist dann umgekehrt proportional dem Verhältnis der beiden Substanzen X im Testansatz. Anschließend erfolgt die Trennung von freiem und gebundenem Anteil der Substanz X und die Messung der an den Antikörper gebundenen radioaktiven Moleküle der Substanz X. Wird nun die Menge des Antikörpers und die Menge der zugegebenen radioaktiv markierten Substanz X konstant gehalten, so kann mit Hilfe von wechselnden Konzentrationen einer Standardpräparation der Substanz X eine Eichkurve erstellt werden und auch unbekannte Konzentrationen der Substanz X ermittelt werden.

Bei dem in dieser Arbeit angewandten Verfahren handelt es sich um die sogenannte Doppelantikörpermethode, d.h. es wird ein zusätzlicher Antikörper beigegeben, der gegen den Komplex AK-Substanz X gerichtet ist, diesen vergrößert und die Trennung von freiem und ungebundenem Antigen erleichtert.

2.1.2. Material

Zur Durchführung des Radioimmunoassay von Somatomedin B wurden folgende Reagentien und Geräte benutzt:

- (1) Set for RadioImmunoAssay Somatomedin B der Firma KABI; dieses enthält:
 - 20 µg lyophilisiertes menschliches Somatomedin B, mindestens zu 98 % rein, zur Markierung mit ¹²⁵-J und Gebrauch als Tracer

- lyophilisiertes Antiserum vom Kaninchen gegen Somatomedin B
 - lyophilisiertes menschliches Referenzserum 100 $\mu\text{g/l}$ Somatomedin B
 - 250 μg lyophilisierte Lactoperoxidase
- (2) Kaliumdihydrogenphosphat KH_2PO_4 Merck, Darmstadt
 - (3) Di-Natriumhydrogenphosphat $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ Merck, Darmstadt
 - (4) Serum-Albumin vom Rind, trocken, reinst, Behringwerke AG, Marburg
 - (5) Na-EDTA $\cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ Titriplex, Merck, Darmstadt
 - (6) Anti-Rabbit-Precipitating Serum donkey for Radioimmunoassay, Wellcome Reagents Ltd. RD 17
 - (7) Kälberserum, steril
 - (8) Elphor, Membranfolienstreifen zur Kurzzeitelektrophorese, Sartorius Cat.Nr. 11 200
 - (9) Szintillationszähler bf-Gammaszint BF 5300 der Firma Berthold und Friescke
 - (10) Aqua destillata, steril pro injectione DAB 7

2.1.3. Serumgewinnung

Blut wurde ohne Heparinzusatz aus einer größeren Vene der Probanden entnommen, anschließend zentrifugiert und das Serum bis zur Verwendung im Testansatz bei -20°C verwahrt. Daß die Entnahme zu unterschiedlichen Tageszeiten erfolgte, dürfte für die Auswertung des Assay eine wenig bedeutende Rolle spielen, da für die Somatomedin-Aktivität bei Kindern nur geringe Tagesschwankungen festgestellt werden konnten (18,116).

2.1.4. Durchführung des Radioimmunoassay von Somatomedin B

Die Durchführung des Radioimmunoassay für Somatomedin B erfolgte weitgehend nach der von der Medizinischen Klinik der Universität München, Ziemssenstraße, entwickelten Metho-

de (32), um mit dieser Klinik vergleichbare Ergebnisse zu bekommen. Diese weicht von der von KABI (52) vorgeschlagenen Methode in mehreren Punkten ab.

Zur Herstellung des Assay-Puffers wurden 13,62 g KH_2PO_4 in 200 ml H_2O ($\hat{=}$ 0,5 M) und 89 g Na_2HPO_4 in 1000 ml H_2O ($\hat{=}$ 0,5 M) gelöst. Diese beiden Lösungen wurden so gegeneinander titriert, daß sich ein pH-Wert von 7,5 ergab. Die so erhaltene Lösung wurde nun im Verhältnis 1 : 10 verdünnt ($\hat{=}$ 0,05 M). In diesen Puffer wurde unmittelbar vor Gebrauch 0,5 g Rinderalbumin auf 100 ml eingewogen. Mit diesem Albumin-Phosphat-Puffer wurden alle während des Assay anfallenden Verdünnungen vorgenommen.

Die Markierung des Somatomedin B mit ^{125}J wurde freundlicherweise vom Hormonlabor der Medizinischen Klinik der Universität München, Ziemssenstraße (32), geringfügig modifiziert nach der von YALOW (126) beschriebenen Chloramin-T-Methode durchgeführt. Der mit G-25 und G-75 Sephadex-Chromatographie gereinigte Tracer wurde dann soweit verdünnt, daß er eine Aktivität von ca. 36000 cpm/100 μl aufwies.

Das lyophilisierte, gegen humanes Somatomedin B gerichtete Antiserum (= 1. Antikörper) wurde in 1 ml destilliertem Wasser gelöst und vor Anwendung im Assay 1 : 100 verdünnt. Der Antikörpertiter betrug dann 1 : 4000.

Das lyophilisierte Referenzserum wurde mit 5 ml destilliertem Wasser gelöst. Diese Stammlösung enthielt 100 μg Somatomedin B pro Liter. Vor dem Einsatz im Assay wurde diese Stammlösung 1 : 10 auf 10 μg Somatomedin B pro Liter verdünnt. Davon wurde, um eine Eichkurve erstellen zu können, eine Verdünnungsreihe hergestellt, die folgende Konzentrationen an Somatomedin B enthielt: 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,25 und 0,13 $\mu\text{g/l}$ (Abbildung 1).

Der gegen das Kaninchenglobulin des 1. Antikörpers ge-

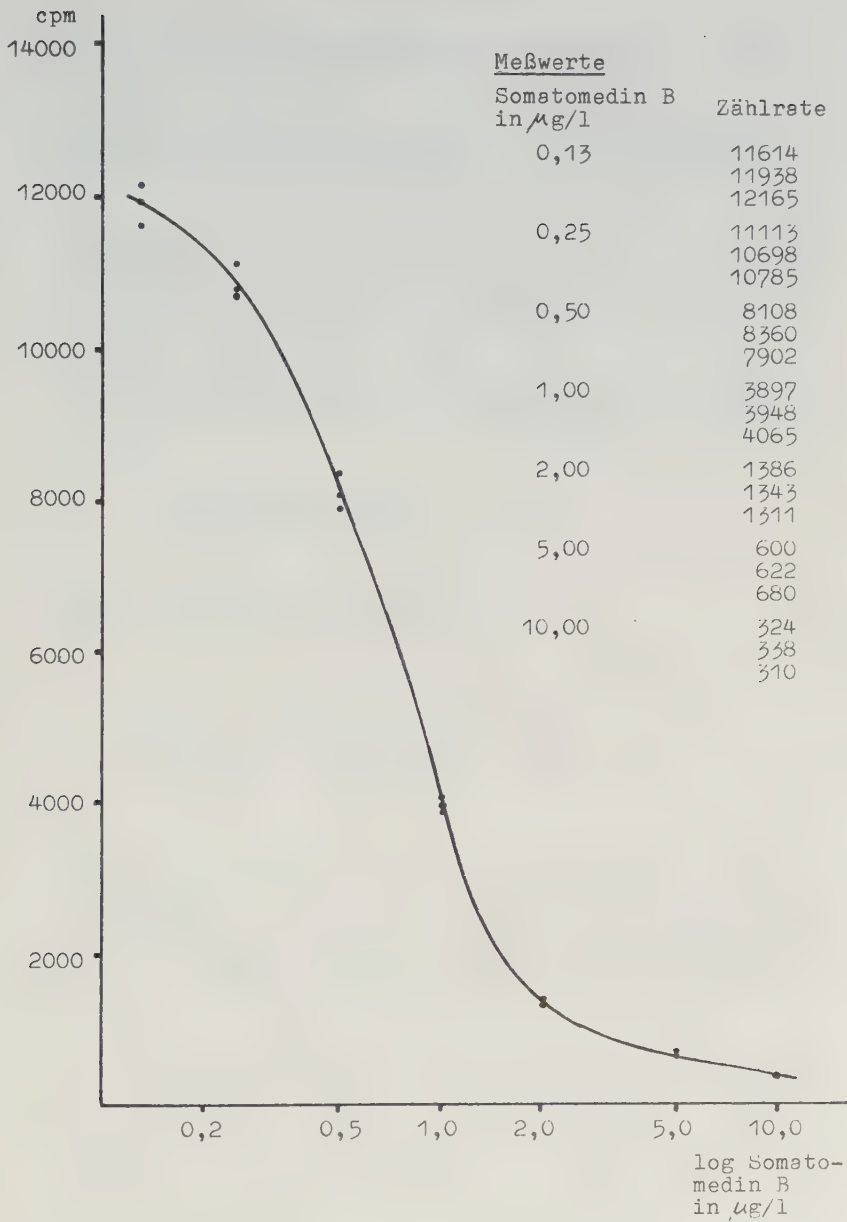


Abbildung 1 : Beispiel für eine Eichkurve

richtete Antikörper der Firma Wellcome (siehe 2.1.2.) wurde in einer Verdünnung von 1 : 20 eingesetzt. Dabei wurde auf Empfehlung der Firma KABI dem dazu verwendeten Assay-Puffer 3,7 g EDTA pro 100 ml zugefügt, um eine Störung durch Komplement zu vermeiden.

Die zu messenden Seren wurden in der Regel in einer Verdünnung von 1 : 10000 eingesetzt. Nur bei extrem hohen bzw. niedrigen Somatomedin B - Konzentrationen mußte eine Verdünnung von 1 : 20000 bzw. 1 : 5000 gewählt werden. Der Ablauf eines Testansatzes für Somatomedin B stellt sich nun folgendermaßen dar: In ein Eppendorf-Reaktionsgefäß werden einpipettiert:

100 μ l	Serum bzw. Standard
100 μ l	1. Antikörper (1 : 100)
3 Tage bei	4° C inkubieren
100 μ l	radioaktiv markiertes Somatomedin B
2 Tage bei	4° C inkubieren
100 μ l	2. Antikörper (1 : 20)
100 μ l	Kälberserum unverdünnt
1 Tag bei	4° C inkubieren

Um anschließend den freien vom gebundenen Anteil des Somatomedin B zu trennen, wird der Inhalt des Reaktionsgefäßes filtriert und zweimal mit je 0,7 ml Assay-Puffer nachgespült. Als Filter wird dabei der unter 2.1.2. erwähnte Elektrophorese-Streifen verwendet.

Der Filterstreifen, der die Immunkomplexe mit dem daran gebundenen Somatomedin B trägt, wird anschließend im Szintillationszähler 1 Minute lang gemessen. Jeder Wert wird dreifach bestimmt und das arithmetische Mittel errechnet. Der so erhaltene Wert wird auf die Eichkurve übertragen und der dazugehörige Somatomedin B - Wert bestimmt.

Jeder Ansatz des Radioimmunoassay für Somatomedin B enthält:

- 3 Reagenzgefäße, in denen der 1. Antikörper durch Puffer ersetzt ist. Dies entspricht der unspezifischen Bindung von radioaktiv markiertem Somatomedin B an den 2. Antikörper, an das Albumin des Puffers, an andere Serumproteine, an das verwendete Filterpapier u.ä.
- 3 Reagenzgefäße, in denen der Standard oder das Serum durch Puffer ersetzt ist. Dies ist der sogenannte Leer- oder Nullwert.
- 3 Reagenzgefäße, die nur 100 μ l radioaktiv markiertes Somatomedin B enthalten. Dies entspricht der absoluten Aktivität.
- je 3 Reagenzgefäße für die verschiedenen Konzentrationen des Somatomedin B - Standards
- je 3 Reagenzgefäße für den Serumpool in den Verdünnungen 1 : 5000 und 1 : 10000 (siehe 2.1.5.)
- je 3 Reagenzgefäße für die unbekannten Seren

2.1.5. Reproduzierbarkeit des Assay

Da es außer dem KABI-Standard keine internationale Referenzpräparation für Somatomedin B gibt, war eine Überprüfung des Assay auf Richtigkeit und Präzision nur über das Mitführen von Serumproben aus einem Serumpool möglich. Die Seren von 11 gesunden Erwachsenen (10 Männer und 1 nicht schwangere Frau) im Alter von 23 - 38 Jahren wurden zu einem Pool gemischt, in kleinere Einheiten zu je ca. 2 ml aufgeteilt und bis zur Verwendung im Assay bei - 20° C aufbewahrt. Proben aus dem Serumpool wurden im Assay in den Verdünnungen 1 : 5000 und 1: 10000 eingesetzt, so daß pro Assay zwei Werte für den Somatomedin B - Gehalt des Serumpools vorlägen. Die Ergebnisse in μ g/ml betrugen:

Ansatz 1	1 : 5000	4,1
	1 : 10000	4,0
Ansatz 2	1 : 5000	5,3
	1 : 10000	5,9
Ansatz 3	1 : 5000	5,8
	1 : 10000	5,8
Ansatz 4	1 : 5000	6,1
	1 : 10000	8,2
Ansatz 5	1 : 5000	5,9
	1 : 10000	5,8
Ansatz 6	1 : 5000	6,3
	1 : 10000	6,0
Ansatz 7	1 : 5000	5,9
	1 : 10000	5,8
Ansatz 8	1 : 5000	6,2
	1 : 10000	5,9
Ansatz 9	1 : 5000	7,0
	1 : 10000	6,8
Ansatz 10	1 : 5000	6,2
	1 : 10000	6,0
Ansatz 11	1 : 5000	6,6
	1 : 10000	6,1

Mittelwert: 5,99 $\mu\text{g/ml}$
Standardabweichung: 0,85 $\mu\text{g/ml}$
Variationskoeffizient: 14,27 %

Um nun zu möglichst aussagekräftigen Ergebnissen zu kommen, wurden die Werte der Ansätze, deren Somatomedin B - Wert für den Serumpool zu stark vom Mittelwert abweicht, nicht in die Auswertung der vorliegenden Arbeit aufgenommen. Es handelt sich dabei um die Ansätze 1, 2, 4 und 9. Für die verbleibenden sieben Ansätze ergaben sich nun folgende Werte:

Mittelwert: 6,02 $\mu\text{g/ml}$
Standardabweichung: 0,24 $\mu\text{g/ml}$
Variationskoeffizient: 3,92 %

Da alle Werte im Kontrollbereich (= $\pm 3s$ -Bereich) liegen, kein Wert mehr als 10 % vom Mittelwert abweicht und der Variationskoeffizient 5 % nicht übersteigt, sind die Forderungen der statistischen Qualitätskontrolle auf Präzision und Richtigkeit erfüllt. Der mittlere Intra-assay-Variationskoeffizient für die verbliebenen sieben Testensätze betrug 4,56 % (3,0 - 5,9 %).

Ein weiteres Qualitätsmerkmal des Assay ist die Proteinbindungskapazität, die über den Quotienten

$$\frac{\text{Nullwert} \times 100}{\text{absolute Aktivität}}$$

berechnet wird und 15 % nicht unterschreiten soll. Die mittlere Proteinbindung für die verbliebenen sieben Testensätze betrug 28,19 % (15,0 - 34,2 %).

Der Aktivitätsanteil, der durch unspezifische Bindung (siehe 2.1.4.) zustande kommt, lag in allen verbliebenen Ansätzen stets unter 1 % und konnte bei der Auswertung vernachlässigt werden.

Unabhängig von den selbst durchgeführten Assays wurde eine Probe des Serumpools vom Hormonlabor der Medizinischen Klinik der Universität München, Ziemssenstraße, untersucht und der Somatomedin B - Gehalt in den Verdünnungen 1 : 5000 und 1 : 10000 mit 5,9 $\mu\text{g/ml}$ bzw. 6,0 $\mu\text{g/ml}$ bestimmt.

3. Patientengut

3.1. Kontrollkollektiv

Da speziell für radioimmunologisch bestimmtes Somatomedin B in der bisher bekannten Literatur keine Normalwerte für Kinder angegeben sind, war es notwendig, für die vorliegende Untersuchung ein Kontrollkollektiv zu erstellen. Dieses umfaßt 30 Kinder im Alter von 8 Monaten bis 14 Jahren 4 Monate. Dabei handelt es sich entweder

um gesunde Kinder, die in der Kinderklinik der Universität München nach einer überstandenen Krankheit nachuntersucht wurden, oder um Kinder, die wegen banaler Erkrankungen in der Ambulanz der Kinderklinik vorgestellt wurden. Alle Kinder sind endokrinologisch gesund, sind normal groß und zeigen eine dem chronologischen Alter entsprechende Entwicklung. (Daten des Kontrollkollektivs siehe Tabelle I)

Da in der gesamten Literatur ein geschlechtsspezifischer Unterschied für die Somatomedin-Aktivität verneint wird, wird auch bei dem vorliegenden Kontrollkollektiv auf eine Aufteilung nach Geschlecht verzichtet.

3.2. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom

Untersucht wurden insgesamt 59 Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom im Alter von 4 Jahren bis 20 Jahren 2 Monate. Bei 17 Patienten dieses Kollektivs wurden in größeren Abständen (1 - 15 Monate, im Mittel 5,7 Monate) weitere Somatomedin B - Bestimmungen vorgenommen, um das Verhalten der Somatomedin B - Konzentration unter dem Einfluß der eingeleiteten Wachstumshormontherapie beobachten zu können. So ergaben sich insgesamt 89 auswertbare Meßwerte für Somatomedin B, die in die folgenden 3 Gruppen aufgeteilt und bewertet wurden:

- | | |
|-------------|---|
| Gruppe I: | Patienten mit Minderwuchs ohne Wachstumshormonbehandlung (n = 29) |
| Gruppe II: | Patienten mit Minderwuchs mit Wachstumshormonbehandlung (n = 31) |
| Gruppe III: | Patienten ohne Minderwuchs (n = 29) |

Als Minderwuchs wurde gewertet, wenn die erreichte Größe zum Zeitpunkt der Blutentnahme unter der 3. Perzentile lag. Zur Ermittlung des Minderwuchses dienten die Somato-

Tabelle I: Kontrollkollektiv

Pro- ben- Nr.	Alter und Geschlecht	Diagnose	Somatomedin B in g/ml
1	0;8 w	Zustand nach rezidiv. Harnwegsinfekten	11,1
2	0;9 m	grippaler Infekt	13,6
3	1;1 m	rezidiv. Infekte der oberen Luftwege	17,4
4	1;9 w	Hypogammaglobulinämie	14,5
5	2;6 m	rezidiv. Infekte	16,3
6	3;6 w	Zustand nach Coeliakie	16,1
7	4;1 m	Angina tonsillaris	15,8
8	4;3 w	Harnwegsinfekt	16,9
9	5;1 w	normal	18,3
10	5;3 m	Harnwegsinfekt	9,2
11	6;8 m	normal	13,2
12	7;0 m	AK gegen Epstein-Barr- Virus	10,6
13	7;2 m	chronisch rezidiv. Harn- wegsinfekt	8,0
14	7;4 w	Eisenmangelanämie	12,3
15	7;7 m	rezidiv. Infekte	8,3
16	7;7 m	Anämie	12,6
17	8;0 m	Sinubronchitis	10,8
18	8;1 w	chronisch rezidiv. Harn- wegsinfekte	12,2
19	8;6 w	Adipositas, chronische Durchfälle	13,1
20	8;11 w	Bronchitis	12,2
21	9;5 w	akuter Harnwegsinfekt	11,1
22	9;6 w	petit-mal-Anfälle	11,9
23	9;9 m	normal	10,0
24	10;0 w	Vitium cordis (ASD)	7,0
25	11;1 w	Bronchitis	13,3
26	11;8 w	normal	9,1

Fortsetzung Tabelle I: Kontrollkollektiv

Pro- ben- Nr.	Alter und Geschlecht	Diagnose	Somatomedin B in g/ml
27	13;7 m	normal	10,5
28	13;8 w	normal	12,1
29	14;1 w	Struma, Mamma-Hyper- plasie	12,7
30	14;4 m	normal (Pubertät)	11,7

gramme des Forschungsinstitutes für Kinderernährung, Dortmund, und die Wachstumsdiagramme von J.C. Van Wieringen, Groningen 1971 (46).

Die meisten Patienten erhielten außer der Basismedikation wie Acetylsalicylsäure (Aspirin^R), Indometacin (Amuno^R), Gold (Teuredon^R), Azathioprin (Imurek^R), Penicillamin (Trolovol^R, Metalcaptase^R) und Chloroquin (Resochin^R) auch noch Depot-ACTH (Synacthen-Depot^R) und verschiedene Corticosteroidpräparate, meist in alternierender Form. In den entsprechenden Tabellen II, III und IV wird nur die hormonelle Medikation aufgeführt. Die Diagnose wurde unter klinischen Gesichtspunkten gestellt und teilweise röntgenologisch ergänzt.

4. Ergebnisse

4.1. Serumpool

Die Konzentration an Somatomedin B im Serumpool, der aus einem Mischserum von 11 gesunden Erwachsenen bestand, wurde mit ca. 6,0 $\mu\text{g/ml}$ bestimmt (siehe auch 2.1.5.). Zu diesem Wert wird unter Punkt 5.1. dieser Arbeit noch ausführlich Stellung genommen.

4.2. Kontrollkollektiv (Tabelle I)

Für die 30 Kinder des Kontrollkollektivs wurde eine mittlere Somatomedin B - Konzentration im Serum von 12,40 $\mu\text{g/ml}$ bestimmt. Der Median betrug 12,2 $\mu\text{g/ml}$. Die Werte reichten von 7,0 $\mu\text{g/ml}$ bis 18,3 $\mu\text{g/ml}$. (Auf die Angabe der sonst üblichen Standardabweichung wird hier verzichtet, da es sich nicht um eine Normalverteilung handelt.) In Abbildung 2 sind die gemessenen Werte für Somatomedin B gegen das chronologische Alter der Kinder aufgetragen. Aus dieser Abbildung läßt sich - mit der nötigen Vorsicht aufgrund der geringen Fallzahlen in den einzelnen Jahrgangsstufen - eine gewisse Altersabhängigkeit ablesen. Die

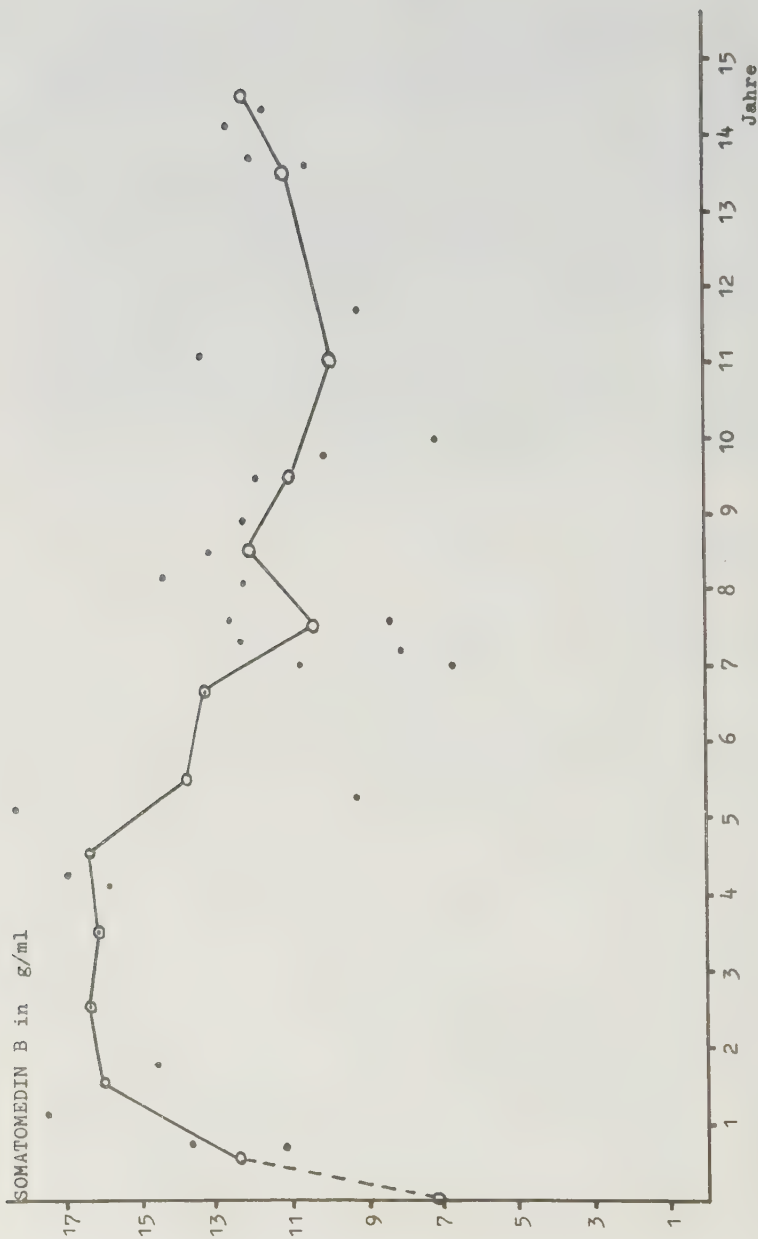


Abbildung 2: Kontrollkollektiv
 In dieser Darstellung ist der von SVAN et al. (107) für
 Neugeborene gefundene Wert von 7,1 g/ml enthalten.
 O = Jahrgangsmittelwerte

Streubreite der Werte ist dabei relativ groß.

4.3. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom

4.3.1. Gruppe I Patienten mit Minderwuchs ohne Wachstumshormontherapie (Tabelle II)

Diese Gruppe umfaßt 29 Meßwerte von 25 Patienten im Alter von 4;3 bis 18;10 Jahren. Mit Ausnahme der Patienten mit der Proben-Nr. 33, 56 und 58 standen alle Patienten unter einer Corticoid-Therapie, die in der Regel alternierend durchgeführt wurde. Der Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration im Serum beträgt in dieser Gruppe $7,92 \mu\text{g/ml}$ und der Median weist einen Wert von $7,2 \mu\text{g/ml}$ auf. Hier fällt wiederum die sehr große Streubreite auf; die Werte reichen von $2,6 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 46) bis zu $20,5 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 34). Trotz der drei weit über unserem Normalbereich liegenden Werte der Proben-Nr. 34, 45 und 49 unterscheidet sich diese Gruppe statistisch hochsignifikant ($P = 0,0005$) - ermittelt mit Hilfe des U-Testes von Wilcoxon, Mann und Whitney - vom Kontrollkollektiv.

Bei einem Teil dieser Patienten wurde die Nüchternsekretionsrate von Wachstumshormon im gleichen Serum bestimmt wie die Konzentration an Somatomedin B, worauf in der Diskussion (5.3.1.) noch eingegangen wird.

4.3.2. Gruppe II Patienten mit Minderwuchs mit Wachstumshormon-Therapie (Tabelle III)

Diese Gruppe umfaßt 31 Meßwerte von 18 Patienten im Alter von 6;6 bis 20;2 Jahren. Bei 12 dieser Patienten wurde Somatomedin B bereits vor der Einleitung der Wachstumshormon-Therapie bestimmt und diese 12 Patienten sind somit auch in Gruppe 1 vertreten. Als Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration im Serum wurde $6,85 \mu\text{g/ml}$ errechnet, bei einer Streubreite von $2,7 \mu\text{g/ml}$ (Proben-

Tabelle II: Kinder mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Minderwuchs, ohne Wachstumshormon-Therapie

Pro- ben- Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Wachstums- rate in cm/Jahr	Somato- medin B in $\mu\text{g/ml}$
31	Sch.T.	4;3 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 4 mg/d	87,5	106 $\pm$ 11	9,6		9,0
32	Ti.H.	6;1 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/d	94,0	118 $\pm$ 12	0,4		5,4
33	Ba.B.	6;5 m	rheumatoide Arthritis	5 mg/d	107,5	121 $\pm$ 12			4,0
34	Ti.H.	6;5 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/d	94,5	121 $\pm$ 12	0,15		20,5
35	Se.M.	8;4 w	inkompl. Still-S.	Prednison 7,5 mg/2-tg.	111,5	131 $\pm$ 13		1,1	11,5
36	Re.K.	8;10 w	rheumatoide Arthritis	Prednison	113,0	132 $\pm$ 13			7,7
37	Schu.G.	8;11 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 60 mg/m ² /wo*	111,5	134 $\pm$ 13	1,5	0,8	11,1
38	Se.M.	9;7 w	inkompl. Still-S.	Prednison 13 mg/wo	118,5	138 $\pm$ 14		2,2	7,6
39	He.H.	9;8 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 62 mg/m ² /wo*	113,5	140 $\pm$ 14	1,2	2,75	6,4
40	Sti.B.	10;0 w	inkompl. Still-S.	Prednison 20 mg/2-tg.	117,0	141 $\pm$ 14	1,8	1,7	4,5

Proben-Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Wachstumsrate in cm/Jahr	Somatomedin B in μ g/ml
41	Ne.G.	10;7	w rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/d	107,5	144 $\pm$ 14	1,9	1,8	5,8
42	Cze.H	10;8	m Still-S.	Prednison	114,3	144 $\pm$ 14	0,6	1,8	8,6
43	Ki.J.	11;1	m Still-S.	Prednison 17,5mg/2-tg.	125,0	146 $\pm$ 15	1,95		6,2
44	Ku.A.	11;3	w inkompl. Still-S.	Prednison 13,5 mg/m ² /wo *	104,0	149 $\pm$ 15		1,2	4,8
45	Fi.W.	12;1	m rheumatoide Arthritis	Prednison/ACTH alternierend	109,5	152 $\pm$ 15	0,75		18,0
46	Gr.H.	12;5	w Still-S.	Prednison 6,25mg/2-tg ACTH 0,2 mg	128,5	156 $\pm$ 16	3,9	1,6	2,6
47	Gu.T.	12;7	w inkompl. Still-S.	Prednison 6 mg/2-tg.	118,5	157 $\pm$ 16	$\emptyset$	2,7	7,2
48	Nü.P.	13;3	m Still-S.	Prednison 56 mg/m ² /wo*	140,0	159 $\pm$ 16	1,0	$\emptyset$	10,7
49	Nü.P.	13;6	m Still-S.	Prednison 49 mg/m ² /wo*	140,5	161 $\pm$ 16		2,0	18,9
50	Mi.J.	14;0	m rheumatoide Arthritis	Prednison	107,8	165 $\pm$ 16	0,2		7,3
51	Gö.A.	14;1	m rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/2-tg. ACTH 0,2 mg altern.	130,5	165 $\pm$ 16	2,1	1,5	5,3
52	He.M.	14;4	m Still-S.	Prednison 9 mg/d	134,0	166 $\pm$ 16	5,0		4,9

Fortsetzung Tabelle II

Pro- ben- Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Wachstums- rate in cm/Jahr	Somato- medin B in μ -g/ml
53	Gö.A	14;11 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 4 mg/2-tg. ACTH 0,2 mg altern.	133,0	170 $\pm$ 16		3,0	6,1
54	Pra.G.	15;3 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 13 mg/m ² /Wo*	146,5	163 $\pm$ 12	5,9		7,2
55	Ho.B.	15;4 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/2-tg.	142,0	163 $\pm$ 12	3,4		3,6
56	De.B.	16;1 w	rheumatoide Arthritis	./.	152,0	164 $\pm$ 12	0,45		3,0
57	Li.B.	17;5 w	rheumatoide Arthritis	Prednison	143,5	164 $\pm$ 12	0,1		9,1
58	Be.W.	17;8 m	rheumatoide Arthritis	./.	146,0	174 $\pm$ 16	0,5		8,5
59	Roh.M.	18;10 m	rheumatoide Arthritis	Prednison, ACTH	147,5	174 $\pm$ 16		5,5	4,1

* Die angegebene Dosis in mg/m²/Wo wird über die Woche verteilt alternierend verabreicht.

Tabelle III:

Kinder mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Minderwuchs, mit Wachstumshormon-Therapie (STH)

Pro- ben- Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	Wachstums- rate in cm/Jahr	Somato- medin B in $\mu\text{g/ml}$
60	Ti.H.	6;6 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/d ACTH 0,2 mg jd.4.Tag STH **	94,5	121 $\pm$ 12		5,2
61	Schu.G	9;2 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 60 mg/m ² /Wo* STH 13,6 E/m ² /Wo	112,8	136 $\pm$ 14	4,1	14,5
62	Se.M.	9;4 w	inkompl. Still-S.	Prednison 10,2 mg/m ² /Wo* STH 15,4 E/m ² /Wo	117,7	136 $\pm$ 14	6,4	7,8
63	Schu.G.	9;5 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 60 mg/m ² /Wo* STH 13,6 E/m ² /Wo	112,9	137 $\pm$ 14	$\emptyset$	7,9
64	He.H.	10;1 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 56 mg/m ² /Wo* STH 10,2 E/m ² /Wo	116,0	141 $\pm$ 14	6,0	8,8
65	He.H.	10;5 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 50 mg/m ² /Wo* STH 10,2 E/m ² /Wo	117,4	142 $\pm$ 14	4,1	7,0
66	Cze.H.	10;10 m	Still-S.	Prednison STH 13,4 E/m ² /Wo	116,7	144 $\pm$ 14	13,0	9,9
67	He.H.	10;10 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 50 mg/m ² /Wo* STH 10,2 E/m ² /Wo	119,5	144 $\pm$ 14	5,6	13,2
68	Cze.H.	11;2 m	Still-S.	Prednison STH 13,4 E/m ² /Wo	119,4	147 $\pm$ 15	8,2	4,5

1
23
1

Fortsetzung Tabelle III

Pro- ben- Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	Wachstums- rate in cm/Jahr	Somato- medin B in μ g/ml
69	Sti.B.	11;4 w	inkompl. Still-S.	Prednison $\frac{2,5}{12}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	123,0	149 $\pm$ 15		4,2
70	Sti.B.	11;6 w	inkompl. Still-S.	Prednison $\frac{2,5}{8}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	123,5	150 $\pm$ 15	3,0	2,7
71	Cze.H.	11;7 m	Still-S.	Prednison $\frac{2,5}{13,4}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	123,2	150 $\pm$ 15	9,1	4,4
72	Sti.B.	11;8 w	inkompl. Still-S.	Prednison	124,5	152 $\pm$ 15	6,3	4,5
73	Ki.J.	12;3 m	Still-S.	Prednison $\frac{2,5}{16}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	130,5	153 $\pm$ 15	9,4	11,5
74	Ka.D.	12;4 w	Still-S.	ACTH	131,0	155 $\pm$ 16	11,4	8,3
75	Gre.H.	12;9 w	Still-S.	Prednison $\frac{2,5}{12}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	130,9	157 $\pm$ 16	6,4	3,1
76	Gu.T.	12;9 w	inkompl. Still-S.	Prednison $\frac{2}{10}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	118,9	157 $\pm$ 16	1,7	5,4
77	Gu.T.	13;0 w	inkompl. Still-S.	Prednison $\frac{2}{10}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	119,6	159 $\pm$ 15	2,3	3,4
78	Nü.P.	13;0 m	Still-S.	Prednison $\frac{2,7}{10}$ mg/ $\frac{E}{m^2}/w_o$	140,5	158 $\pm$ 16	5,6	6,6

Pro- ben- Nr.	Pro- ben- Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	Wachstums- rate in cm/Jahr	Somato- medin B in $\mu\text{g/ml}$
79	Ki.J.	13;2 m	Still-S.	Prednison $\frac{1}{2}$ mg/2-tg. STH 16 E/m ² /Wo	134,5	159 $\pm$ 16	7,7	5,7
80	Ri.B.	13;3 w	Still-S.	Prednison 10_2 mg/m ² /Wo* STH 11,6 E/m ² /Wo	110,9	160 $\pm$ 15	2,1	5,3
81	Ka.D.	13;3 w	Still-S.	Prednison 2_2 E/m ² /Wo STH 12 E/m ² /Wo	138,0	160 $\pm$ 15	8,0	5,2
82	Fi.W.	13;4 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 4 mg/2-tg. ACTH 0,2 mg altern. STH	110,5	160 $\pm$ 16		11,8
83	Be.A.	13;7 w	inkompl. Still-S.	Prednison 2_5 mg/m ² /Wo* STH 12 E/m ² /Wo	100,5	161 $\pm$ 15	2,9	8,4
84	Be.A.	14;5 w	inkompl. Still-S.	Prednison 5_2 mg/2-tg. STH 12 E/m ² /Wo	102,6	162 $\pm$ 14	2,4	7,0
85	De.B.	16;4 w	rheumatoide Arthritis	./. STH 11 E/m ² /Wo	153,5	164 $\pm$ 12	6,8	7,4
86	Hä.B.	17;0 w	rheumatoide Arthritis	Prednison altern. STH 12 E/m ² /Wo	133,5	164 $\pm$ 12	2,3	7,7
87	Wa.P.	17;2 w	rheumatoide Arthritis	Prednison, ACTH STH 12 E/m ² /Wo	136,0	164 $\pm$ 12	4,4	2,9

Fortsetzung Tabelle III

Proben-Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	Wachstumsrate in cm/Jahr	Somatomedin B in $\mu\text{g/ml}$
88	Wa.P.	17;5 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 2 STH 12 E/m ² /Wo	136,0	164 $\pm$ 12	Ø	3,5
89	Wa.P.	18;0 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 3,5 mg/2-tg. STH 24 E/m ² /Wo	136,0	164 $\pm$ 12	Ø	3,8
90	We.M.	20;2 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 21 mg/m ² /Wo* STH	154,0	175 $\pm$ 16	7,8	10,8

* Die angegebene Dosis in mg/m²/Wo wird über die Woche verteilt alternierend verabreicht.

** STH 3 Injektionen pro Woche

Tabelle IV: Kinder mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Normalgröße

Pro- ben- Nr.	Alter und Name Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Somato- medin B in μ g/ml
91	Ul.S. 4;0 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 30 mg/d	101,0	104 $\pm$ 11		12,1
92	Kö.V. 7;9 m	Still-S.	ACTH 0,2 mg jd.3.Tag	135,5	129 $\pm$ 13		6,1
93	Be.H. 8;0 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 7,5 mg/Wo ACTH 0,1 mg/Wo	134,0	131 $\pm$ 13		8,1
94	Zo.B. 8;7 w	rheumatoide Arthritis	./.	132,5	133 $\pm$ 13		7,6
95	Bu.S. 9;1 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 7,5/5 mg alt.	131,0	135 $\pm$ 14		8,8
96	Ru.H. 10;3 m	rheumatoide Arthritis	./.	144,0	142 $\pm$ 14		10,3
97	Mi.A. 10;4 m	rheumatoide Arthritis	./.	134,0	142 $\pm$ 14		7,6
98	Kra.G. 10;9 w	rheumatoide Arthritis	./.	147,5	145 $\pm$ 14		7,9
99	Ru.U. 11;1 m	rheumatoide Arthritis	./.	137,5	146 $\pm$ 15		15,1

Fortsetzung Tabelle IV

Proben-Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Somatomedin B in μ g/ml
100	Ja.G.	11;4 m	inkompl. Still-S.	ACTH 0,2 mg 2 x wö.	148,5	147 $\pm$ 15		8,2
101	Krü.H.	11;11 w	rheumatoide Arthritis	./.	147,0	151 $\pm$ 15		8,3
102	Schr.M.	12;3 m	rheumatoide Arthritis	./.	159,0	153 $\pm$ 15		7,8
103	Pi.A.	12;3 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 30 mg/d	149,5	153 $\pm$ 15		12,4
104	Ti.D.	12;5 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 4 mg/d	152,0	154 $\pm$ 15		8,7
105	He.B.	12;8 m	rheumatoide Arthritis	./.	149,0	156 $\pm$ 15		7,1
106	Le.M.	12;11 m	rheumatoide Arthritis	./.	153,0	157 $\pm$ 15		9,3
107	Mü.M.	13;2 w	rheumatoide Arthritis	./.	155,0	159 $\pm$ 15		7,5
108	Tro.D.	13;5 m	rheumatoide Arthritis	./.	161,0	160 $\pm$ 16		7,8
109	Pu.M.	13;7 m	rheumatoide Arthritis	./.	154,0	162 $\pm$ 16		10,5

Proben-Nr.	Name	Alter und Geschlecht	Diagnose	hormonelle Therapie	Größe in cm	Sollgröße in cm	STH (nüchtern) in ng/ml	Somatomedin B in $\mu\text{g/ml}$
110	Schw.M.	13;8 w	rheumatoide Arthritis	./.	151,5	161 $\pm$ 15		7,6
111	Pa.G.	13;10 w	rheumatoide Arthritis	./.	147,0	161 $\pm$ 15		8,4
112	Pu.M.	14;0 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 75 mg/2-tg.	158,0	165 $\pm$ 16		10,3
113	Ke.F.	14;9 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 12,5 mg/d	153,5	162 $\pm$ 14		7,5
114	Si.U.	14;10 w	rheumatoide Arthritis	Prednison 6 mg/2-tg.	152,0	162 $\pm$ 14	13,5	3,6
115	Se.A.	15;1 w	rheumatoide Arthritis	./.	169,5	163 $\pm$ 12		10,1
116	Spi.H.	15;4 m	rheumatoide Arthritis	Prednison 5 mg/d	172,0	172 $\pm$ 16		7,5
117	Kre.A.	15;4 m	rheumatoide Arthritis	./.	173,0	172 $\pm$ 16		11,0
118	Ste.W.	15;9 m	rheumatoide Arthritis	./.	172,5	174 $\pm$ 16		10,0
119	Ta.R.	17;2 w	rheumatoide Arthritis	Prednison	153,0	164 $\pm$ 12		7,1

Nr. 70) bis zu $14,5 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 61). Der Median betrug $6,6 \mu\text{g/ml}$. Nur ein Patient (Proben-Nr. 85) erhielt keine Corticoide und/oder ACTH. Bei ihm betrug die Serum-Somatomedin B - Konzentration $7,4 \mu\text{g/ml}$, lag also knapp oberhalb des Mittelwerts dieser Gruppe. Dieser Wert entspricht aber keineswegs dem Mittelwert der Kontrollgruppe.

Der Unterschied der Mittelwerte von Gruppe II und dem Kontrollkollektiv ist ebenfalls hochsignifikant ($P = 0,0005$, U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney).

4.3.3. Gruppe III Patienten mit Normalgröße (Tabelle IV)

Diese Gruppe umfaßt 29 Meßwerte von 28 Patienten. In ihr werden nur Patienten aufgeführt, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme mit ihrer Körpergröße über der 3. Perzentile lagen. Diese Patienten entstammen alle mit Ausnahme derer mit den Proben-Nr. 91, 109, 111, 114 und 119 dem Krankengut der Rheuma-Kinderklinik in Garmisch-Partenkirchen. Das Alter der Patienten reicht von 4;0 bis 17;2 Jahre. 17 der 28 Patienten dieser Gruppe erhielten neben der Rheuma-Basistherapie weder Corticoide noch ACTH (Proben-Nr. 94, 96 - 99, 101, 102, 105 - 111, 115, 117, 118). Der Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration im Serum wurde mit $8,77 \mu\text{g/ml}$ (Median: $8,2 \mu\text{g/ml}$) bestimmt. Niedrigster Wert: $3,6 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 114); höchster Wert: $15,1 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 99). Auch diese Gruppe unterscheidet sich hochsignifikant vom Kontrollkollektiv ($P = 0,0005$, U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney).

4.3.4. Patienten mit bzw. ohne Glucocorticoid-Therapie

Aus dem Gesamtkollektiv der Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom standen uns 21 Meßwerte von 20 Patienten zur Verfügung, die zum Zeitpunkt der Blut-

entnahme nicht unter einer Therapie mit Glucocorticoiden und/oder ACTH standen. Der Mittelwert dieser Gruppierung von Meßwerten betrug $8,42 \mu\text{g/ml}$, der Median $7,9 \mu\text{g/ml}$; die Werte reichten von $3,0 \mu\text{g/ml}$ bis $15,1 \mu\text{g/ml}$.

Dem gegenüber standen 68 Meßwerte von 39 Patienten, die zum Zeitpunkt der Blutentnahme Glucocorticoide und/oder ACTH erhielten. Dieses Kollektiv wies einen Mittelwert von $7,64 \mu\text{g/ml}$ und einen Median von $7,2 \mu\text{g/ml}$ auf. Die einzelnen Meßwerte reichten von $2,6 \mu\text{g/ml}$ bis $20,5 \mu\text{g/ml}$.

Die Mittelwerte dieser beiden Gruppen von Patienten ohne bzw. mit Glucocorticoid- und/oder ACTH-Therapie unterscheiden sich nur mit sehr geringer Signifikanz voneinander ($P = 0,05$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney)

4.3.5. Vergleich von Patienten mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom

Bei 14 Patienten unseres Kollektivs wurde die Diagnose inkomplettes oder komplettes Still-Syndrom gestellt. Durch mehrfach wiederholte Bestimmungen des Somatomedin B im Serum standen uns von diesen Patienten 31 Meßwerte für die Serum-Somatomedin B - Konzentration zur Verfügung. Diese Gruppe wies einen Mittelwert von $6,76 \mu\text{g/ml}$ und einen Median von $6,1 \mu\text{g/ml}$ auf. Die Werte reichten von $2,6 \mu\text{g/ml}$ bis $18,9 \mu\text{g/ml}$.

Dem gegenüber verfügten wir über 58 Meßwerte von 45 Patienten, die nur die Diagnose rheumatoide Arthritis trugen. Bei dieser Gruppe bestimmten wir die mittlere Serum-Somatomedin B - Konzentration mit $8,39 \mu\text{g/ml}$ und den Median mit $7,8 \mu\text{g/ml}$. Die Werte streuten über einen Bereich von $2,9 \mu\text{g/ml}$ bis $20,5 \mu\text{g/ml}$.

Die Mittelwerte dieser beiden untersuchten Gruppen unterscheiden sich statistisch nur mit geringer Signifikanz voneinander. ($P = 0,0125$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) (Abbildung 3b)

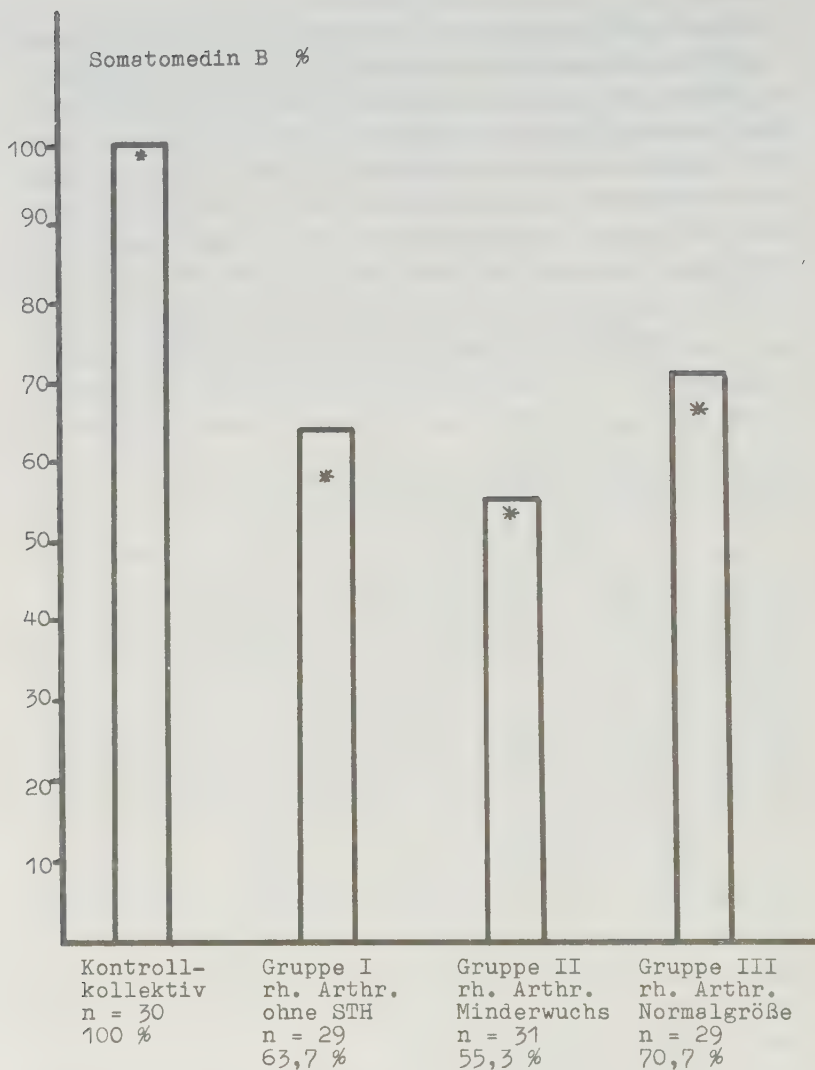


Abbildung 3: Vergleich der Mittelwerte der untersuchten Gruppen

* = Median

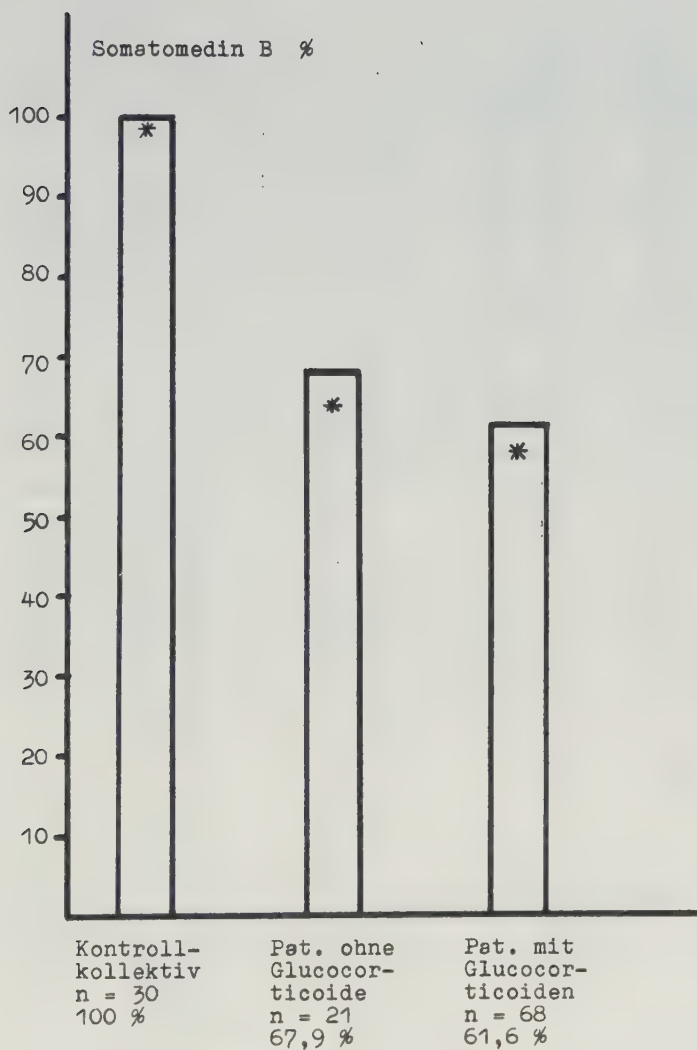


Abbildung 3a: Vergleich der Patienten mit bzw. ohne Glucocorticoid- und/oder ACTH-Therapie

* = Median

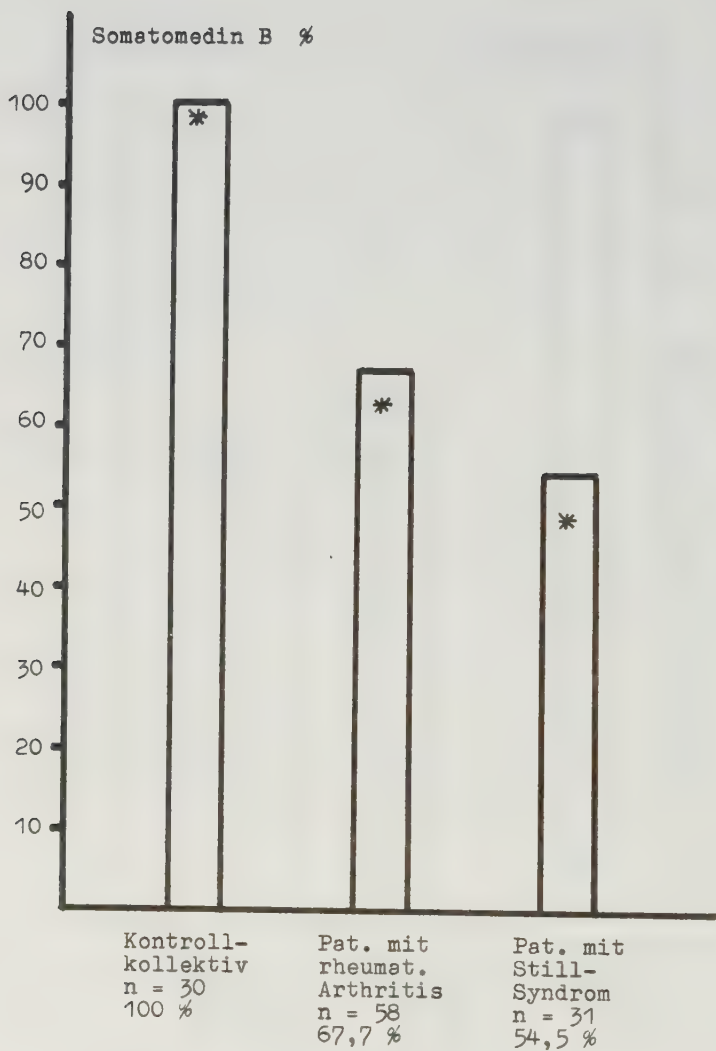


Abbildung 3b: Vergleich der Patienten mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom

* = Median

5. Diskussion

Die Bewertung der in dieser Arbeit gemessenen Werte für Somatomedin B erweist sich erwertungsgemäß als schwierig, da in der bisherigen Literatur speziell für Somatomedin B sowohl für Normal Kinder als auch für Kinder mit chronischen Erkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis, keine vergleichbaren Werte vorhanden sind, obwohl der Radioimmunoassay für Somatomedin B bereits 1975 von YALOW (126) vorgestellt wurde. Auch liegen zum Thema Somatomedin B bisher nur von sehr wenigen Autoren Ergebnisse vor. Eine ganze Reihe von Autoren hat zwar über die "sulfation factor" - Aktivität und über die gesamte, nicht auf ein bestimmtes Somatomedin ausgerichtete, unspezifische Somatomedin - Aktivität bei Kindern berichtet, doch wurde diese durchwegs mit Hilfe von Bio-Assays bestimmt. Diese beruhten in der Regel auf der Messung des Sulfateinbaus in das Chondroitin des Knorpels von hypophysektomierten Ratten oder von Hühnerembryonen. Als Referenz wurde ein Mischserum von gesunden Erwachsenen - teilweise sogar nur das Serum eines einzigen gesunden Erwachsenen - benutzt, dessen in 1 ml enthaltene biologische Aktivität, die Sulfataufnahme in den Knorpel zu stimulieren, gleich 1 gesetzt wurde. Die anschließend ermittelten Meßwerte wurden dann dazu in Relation gesetzt.

Da nun jeder Untersucher sein eigenes Referenzserum benutzt und zudem die Werte für die Somatomedin-Aktivität selbst bei gesunden Erwachsenen über einen relativ großen Bereich streuen, ist der direkte Vergleich der verschiedenen Autoren untereinander erschwert. Die Tatsache auch, daß Somatomedin B den Sulfateinbau in den Knorpel nicht stimuliert, macht den Vergleich der vorliegenden Meßwerte mit denen der Literatur problematisch. Trotzdem soll dieser im Folgenden versucht werden.

5.1. Serumpool

Der Serumpool bestand aus einem Mischserum von 11 gesunden Erwachsenen im Alter von 23 - 38 Jahren (10 ♂; 1 ♀) und wurde, gemessen am KABI-Standard für Somatomedin B, mit ungefähr $6,0 \mu\text{g/ml}$ bestimmt. YALOW (126) fand für 12 gesunde Erwachsene Nüchternwerte, die von $4 \mu\text{g/ml}$ bis $20 \mu\text{g/ml}$ reichten, mit einem Mittelwert von $9,8 \pm 1,5$ (SE) μg radioimmunologisch bestimmtem Somatomedin B pro ml Serum. Etwa ein halbes Jahr später veröffentlichten ebenfalls YALOW et al. (127) eine mittlere Serumkonzentration an Somatomedin B von $5,9 \pm 0,9$ (SE) $\mu\text{g/ml}$ ($2,2 - 9,0 \mu\text{g/ml}$), gemessen bei acht gesunden Erwachsenen im Alter von 27 - 54 Jahren. Worauf dieser Unterschied zurückzuführen ist, - seien es nun Tagesschwankungen der Somatomedin B - Konzentration oder Unterschiede in der Zusammensetzung des Kollektivs - wird nicht erklärt. EVERSMAAN et al. (32), die in München ebenfalls mit dem KABI-Kit für Somatomedin B arbeiten, gaben auf dem XI. Acta Endocrinologica Congress in Lausanne, Juni 1977, den Normbereich für gesunde Erwachsene mit $8 - 13 \mu\text{g/ml}$ an. Allerdings fand auch er später bei einem Kollektiv von insgesamt 54 gesunden Erwachsenen eine mittlere Somatomedin B - Konzentration von $5,95 \pm 3,16$ (SD) $\mu\text{g/ml}$ (EVERSMANN, persönliche Mitteilung). Dieser Wert und der von YALOW et al. (127) zuletzt gefundene stimmen recht gut mit dem Wert überein, der in dieser Arbeit für den Serumpool gemessen wurde. Dies ist zumindest ein Hinweis dafür, daß dem Wert für den Serumpool, der ja auch einen Mittelwert für gesunde Erwachsene darstellt und hier nur zur Kontrolle des Assays mitlief, eine gewisse Richtigkeit zukommt.

5.2. Kontrollkollektiv

Die "sulfation factor"- und die Somatomedin-Aktivität

bei Kindern wurde bislang von vielen Untersuchern beschrieben. Nahezu alle Autoren stimmen darin überein, daß eine Altersabhängigkeit besteht und daß die Somatomedin-Aktivität beim Neugeborenen in den ersten Lebenstagen sehr niedrig ist (1,3,6,18,38,48,54,56,115). Gleiches wurde von TAKANO et al. (109) und SVAN et al. (107) für Somatomedin A, und von D'ERCOLE et al. (26) für Somatomedin C berichtet. Dagegen gehen die Meinungen über die Entwicklung der gesamten, unspezifischen Somatomedin-Aktivität mit dem chronologischen Alter auseinander. TATO et al. (112) fanden in den ersten Lebenstagen des Neugeborenen große Schwankungen der Somatomedin-Aktivität, während KASTRUP und ANDERSEN (54) bereits am 6. Lebenstag über eine Normalisierung der anfangs niederen Somatomedin-Aktivität berichteten. ALMQUIST und Mitarbeiter (3) demonstrierten bei Kindern im Alter von 8 und von 15 Jahren eine weit über dem Erwachseneniveau liegende Somatomedin-Aktivität. DAUGHADAY et al. (18), VAN DEN BRANDE (115), DU CAJU und Mitarbeiter (27) und SCHWALBE et al. (93) beobachteten dagegen einen mehr linearen Anstieg der Somatomedin-Aktivität, die zwischen 4 und 8 Jahren etwa die von Erwachsenen erreicht. Übereinstimmend berichten dazu noch weitere Untersucher - ohne auf die altersabhängige Entwicklung der Somatomedin-Aktivität näher einzugehen - , daß diese bei Kindern, die älter als 4 Jahre sind, etwa der Erwachsenenaktivität entspricht (6,56,64,97,116). Die bisher einzigen Werte für Somatomedin B bei Kindern werden von SVAN und Mitarbeitern (107) mitgeteilt. Sie maßen mit Hilfe des Radioimmunoassay von YALOW (126) Somatomedin B im Nabelschnurblut und im Serum des Neugeborenen am 1. und am 4. Lebenstag und fanden einen Mittelwert von $7,1 \pm 0,4$ g/ml, wobei sich kein Unterschied zwischen Kindern, die vaginal geboren, und denen, die durch Kaiserschnitt entbunden wurden, ergab. Die beiden jüngsten Kinder des in dieser Arbeit vorliegenden Kontrollkollektivs wiesen mit 8

bzw. 9 Monaten eine Konzentration an Somatomedin B von 11,1 bzw. 13,6 $\mu\text{g/ml}$ im Serum auf. Dies würde bedeuten, daß im 1. Lebensjahr ein relativ rascher Anstieg des Somatomedin B auf Werte erfolgt, die weit über den Werten für Erwachsene liegen. Wie aus der Abbildung 2 ersichtlich ist, wird danach zwischen dem 2. und 4. Lebensjahr eine Plateauphase erreicht, die mit ca. 16 $\mu\text{g/ml}$ mehr als das Doppelte des Erwachsenenwertes beträgt, um danach kontinuierlich mit dem Alter abzufallen. Die Kurve scheint zwar um das Alter von 13 - 14 Jahren wieder etwas anzusteigen - wahrscheinlich zufällig aufgrund der geringen Anzahl der Meßwerte ($n = 2$) pro Jahrgangsstufe - , aber ein extremer Anstieg, wie ihn ALMQUIST und RUNE (3) für die "sulfation factor"-Aktivität zum Zeitpunkt der Pubertät fanden, konnte in dieser Arbeit für Somatomedin B nicht gefunden werden.

5.3. Patienten mit rheumatoider Arthritis oder Still-Syndrom

Die Interpretation der in dieser Arbeit gefundenen Werte für Somatomedin B bei Kindern mit rheumatoider Arthritis wird dadurch erschwert, daß bisher Bestimmungen der "sulfation factor"- bzw. der Somatomedin-Aktivität bei diesem Krankheitsbild nicht durchgeführt wurden. Untersuchungen zum Thema Somatomedin bei Kindern mit Minderwuchs beschäftigen sich in der Hauptsache mit dem hypophysären Zwergwuchs, dem entweder eine globale Unterfunktion der Hypophyse, ein isolierter Wachstumshormonmangel oder ein Tumor - in der Regel ein Kraniopharyngeom - zugrunde liegen kann. Bei dieser Erkrankung wird von allen Autoren eine niedere, unspezifische Somatomedin-Aktivität berichtet (1,2,6,18,20,27,41,43,44,45,56,64,72,90,91,93). Niedere Somatomedin-Aktivität wurde auch gefunden bei Kindern mit Kwashiorkor (74), mit psychosozialem Minderwuchs (76,116), mit Proteinmangelernährung (39,116), mit chronischer Niereninsuffizienz (93) und kongenitaler Skoliose (97).

5.3.1. Gruppe I Minderwuchs ohne Wachstumshormon-Therapie

Der relativ niedrige Mittelwert dieser Gruppe für Somatomedin B, der sich mit $7,92 \mu\text{g/ml}$ hochsignifikant vom Kontrollkollektiv unterscheidet ($P = 0,0005$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney), kann in dieser Arbeit nicht voll befriedigend erklärt werden. Ob sich in diesem Wert ein Einfluß der Therapie - zur Problematik der Corticosteroide wird noch in einem eigenen Absatz Stellung genommen - oder der Einfluß einer viszeralen Beteiligung der rheumatoiden Arthritis und damit einer mangelhaften Somatomedin B - Bildung widerspiegelt, muß offen bleiben. Die Bedeutung einer intakten Leber- und Nierenfunktion für die Bereitstellung der Somatomedin-Aktivität im Serum ist jedenfalls aus den Veröffentlichungen verschiedener Untersucher zu entnehmen. Weisen die Arbeiten von MAYBERRY et al. (66), UTHNE et al. (113), WILLIAMS et al. (124) und MCCONAGHEY et al. (67,68,69) auf Leber und Niere als Bildungsort von Somatomedin hin, so fanden WU (125), SAENGER et al. (82,83) und STUART et al. (105) bei Patienten mit Niereninsuffizienz und STUART (105), TAKANO et al. (110), SCHIMPF et al. (92) und EVERSMAAN und Mitarbeiter (32) bei Patienten mit Leberzirrhose unter dem Normalen liegende Werte für die Somatomedin-Aktivität im Serum.

Bei 21 Patienten der Gruppe I wurde im gleichen Serum sowohl Somatomedin B als auch der Wert für die Nüchternsekretionsrate des Wachstumshormons bestimmt (siehe Tabelle II). Zwischen dem Wert für Somatomedin B und für Wachstumshormon fand sich aber nur eine geringe, nicht signifikante, negative Korrelation ($r = - 0,22$) (Abbildung 4), so daß auch über die Kenntnis der Nüchternsekretion des Wachstumshormons keine ausreichende Begründung für den niederen Somatomedin B - Wert gegeben werden kann. Ebenso können die noch über dem Kontrollkollektiv liegenden

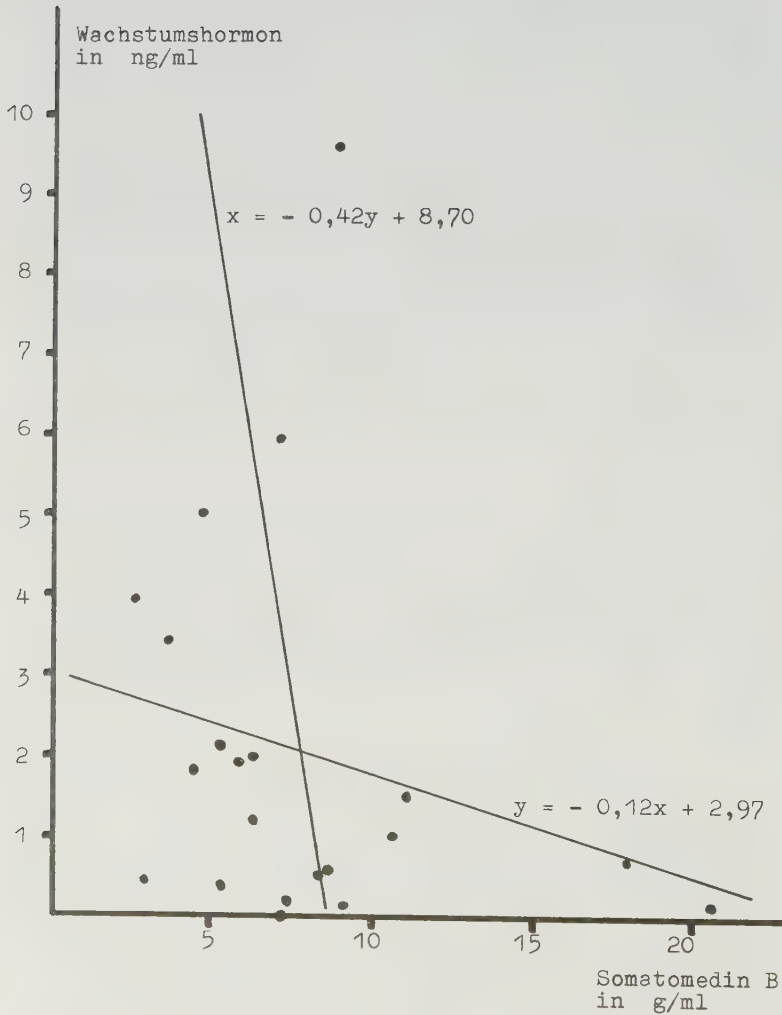


Abbildung 4: Korrelation von Somatomedin B mit endogenem Wachstumshormon (Nüchternsekretion) bei 21 Patienten der Gruppe I, Minderwuchs ohne Wachstumshormon-Therapie
 $r = -0,22$

Werte der Proben-Nr. 34, 45 und 49 erklärt werden.

5.3.2. Gruppe II Minderwuchs mit Wachstumshormon-Therapie

Bei diesen Kindern wurde der Versuch unternommen, den Minderwuchs mit humanem Wachstumshormon (Crescormon^R, KABI) zu beeinflussen. Über die Ergebnisse und die Einzelheiten dieser Behandlung hat BUTENANDT (12) ausführlich berichtet: Bei dem weitaus größeren Teil der Kinder gelang es, das Wachstum zu stimulieren, die Wachstumsrate zu verbessern. Dem wäre noch hinzuzufügen, daß in der vorliegenden Arbeit ein Zusammenhang zwischen Somatomedin B und der Wachstumsrate nicht gefunden werden konnte. Der Korrelationskoeffizient betrug für 41 Wertepaare lediglich 0,02.

Die Abhängigkeit der Somatomedin-Aktivität vom Wachstumshormon, wie sie eingangs gezeigt werden konnte, konnte auch speziell für Somatomedin B nachgewiesen werden. Sowohl YALOW et al. (126) als auch SIEVERTSSON et al. (94) und EVERSMANN und Mitarbeiter (32) konnten zeigen, daß Somatomedin B bei Hypopituitarismus erniedrigt und bei Akromegalie erhöht ist. EVERSMANN und Mitarbeiter (32) beobachteten zudem bei Akromegalie eine gute Korrelation von Somatomedin B mit den entsprechenden Wachstumshormonwerten und mit der klinischen Aktivität der Krankheit.

Um so überraschender war die Tatsache, daß in dieser Gruppe ein Mittelwert gefunden wurde, der mit $6,85 \mu\text{g/ml}$ ($2,7 - 14,5 \mu\text{g/ml}$) nicht nur hochsignifikant ($P = 0,0005$) unter dem des Kontrollkollektivs lag, sondern überhaupt der niedrigste Wert aller untersuchten Gruppen war. Denn bei Kenntnis der bisherigen Veröffentlichungen durfte eigentlich erwartet werden, in dieser Gruppe Werte zu finden, die, wenn schon nicht über, so doch wenigstens

im Bereich des Kontrollkollektivs liegen müßten. Auch die Verlaufsbeobachtung des Verhaltens von Somatomedin B ohne und unter Wachstumshormonbehandlung, die bei 12 Patienten aus den Gruppen I und II gemacht werden konnte, läßt keine eindeutige Erklärung zu: In 3 Fällen stieg Somatomedin B unter der Therapie mit Wachstumshormon an, in weiteren 3 Fällen änderte es sich nur geringfügig (Differenz $\leq 0,7 \mu\text{g/ml}$) und bei 6 Patienten konnte ein teilweise recht erheblicher Abfall des Wertes für Somatomedin B unter Wachstumshormonbehandlung gesehen werden (Abbildung 5). Die unter Punkt 5.3.1. beobachtete, wenn auch nur geringe, negative Korrelation zwischen endogenem Wachstumshormon und Somatomedin B scheint auch für exogenes, zugeführtes Wachstumshormon zu bestehen. Ob hier ein Einfluß der Therapie mit Corticosteroiden oder der Grundkrankheit direkt zugrunde liegt, kann an dieser Stelle nur vermutet werden. Entweder besteht bei der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter eine gewisse Minderung der Syntheseleistung für Somatomedin B, die auch mit exogenem Wachstumshormon nicht gesteigert werden kann, oder Somatomedin B wird unter dem Stimulus von Wachstumshormon zugunsten anderer Wachstumsfaktoren (z.B. Somatomedin A, Somatomedin C, NSILA-s, Insulin) in vermindertem Maße produziert. Dazu wäre noch anzumerken, daß Somatomedin B - wie eingangs schon erwähnt - keinen Einfluß auf den Sulfateinbau in den Knorpel ausübt und somit wohl einen geringeren Einfluß auf das Längenwachstum besitzt als Somatomedin A oder Somatomedin C. In jedem Fall sind zur Klärung dieses überraschenden Sachverhaltes noch weitere Untersuchungen erforderlich.

5.3.3. Gruppe III Patienten ohne Minderwuchs

Diese 28 Patienten dieser Gruppe hatten zum Zeitpunkt der Blutentnahme eine Körpergröße erreicht, die über der

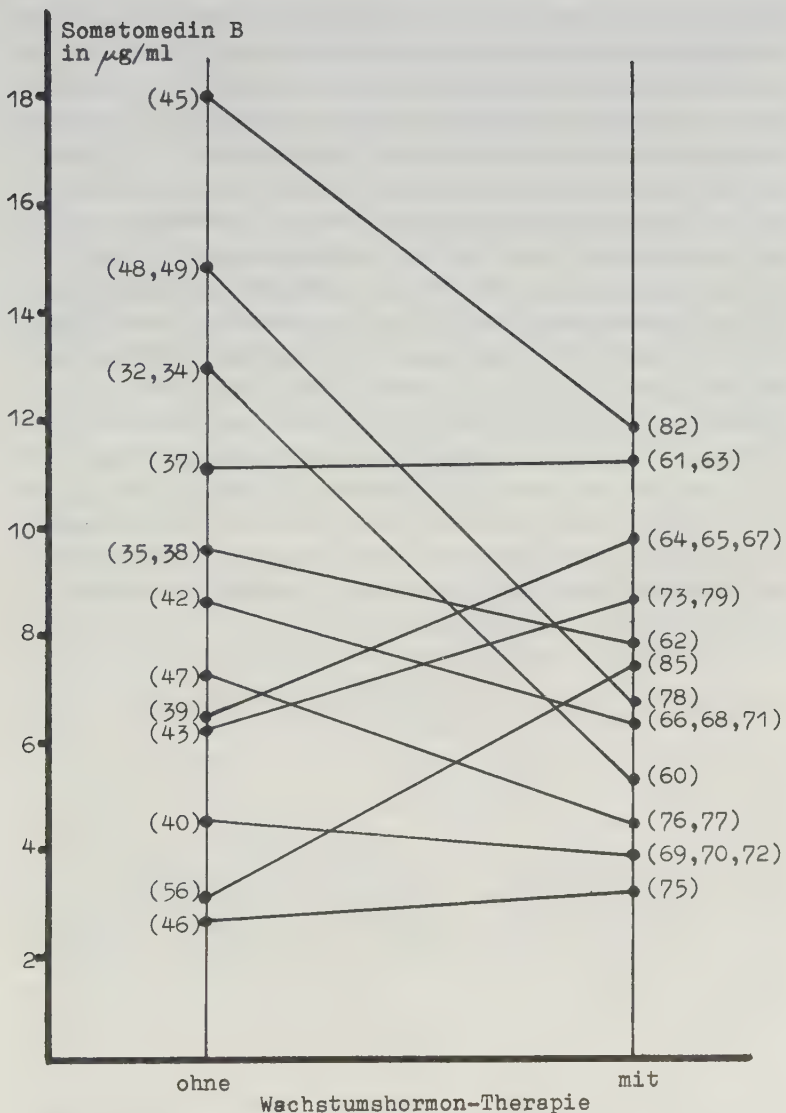


Abbildung 5: Verlaufskurven von 12 Patienten ohne und mit Wachstumshormon-Therapie
Die Ziffern bei den Punkten entsprechen den Proben-Nummern der Tabellen I und II; lagen mehrere Meßwerte für einen Patienten vor, gibt der Punkt das arithmetische Mittel wieder.

3. Perzentile lag. Da nur 12 Patienten dieser Gruppe Corticosteroide und/oder ACTH erhielten, durfte auch für diese Gruppe ein Mittelwert für die Somatomedin B - Konzentration erwartet werden, der etwa dem des Kontrollkollektivs entspricht. Doch auch hier fand sich mit $8,77 \mu\text{g/ml}$ ein Mittelwert, der hochsignifikant ($P = 0,0005$) unter dem des Kontrollkollektivs lag. Dieser überraschende Befund kann als weiterer Hinweis dafür gewertet werden, daß die rheumatoide Arthritis im Kindesalter einen Einfluß auf die Somatomedin B - Bildung ausübt. Warum diese Kinder trotz des Somatomedin B - Defizits keinen Minderwuchs aufwiesen, kann nur vermutet werden: Sicher spielt eine Rolle die Art und die Aktivität des Gelenkbefalls, das Alter bei Beginn und die Dauer der Erkrankung. Mit großer Sicherheit darf die Tatsache, daß mehr als die Hälfte der Patienten keine Therapie mit Glucocorticoiden benötigte, als ein Indiz dafür angesehen werden, daß die Krankheit mit relativ geringer Aktivität verlief.

5.4. Zur Problematik der Corticosteroid-Therapie

Daß die Corticosteroide einen Einfluß auf das Wachstum haben, ist in der Kinderheilkunde unbestritten und schon lange bekannt. Diese unerwünschte Wirkung ist dosisabhängig und reversibel; nach dem Absetzen der Steroide wird das Wachstum wieder aufgenommen (7,25,104). Untersuchungen dazu wurden vor allem an Kindern mit schwerem Asthma vorgenommen, die jahrelang mit Corticosteroiden behandelt wurden (33,117). Als wachstumshemmend hat sich dabei eine Dosis von $5 - 6 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ Prednison erwiesen (7, 33,62,117,118,120). Dabei scheint die Wirkung auf das Wachstum geringer zu sein, wenn das Steroid diskontinuierlich d.h. die Gesamtdosis nur jeden 2. Tag gegeben wird (51,78,81,96,106) oder, wenn es der Krankheitsverlauf er-

laubt, durch ACTH ersetzt wird (35,78,128). Dabei scheint vor allem weniger die Kurzzeitbehandlung als die langdauernde Therapie mit Corticosteroiden eine wichtige Rolle bei der Entwicklung eines Minderwuchses zu spielen (34,47,99). Ihre wachstumshemmende Wirkung üben die Corticosteroide einerseits durch einen Einfluß auf die Produktion und Sekretion von Wachstumshormon aus. So erniedrigen Corticosteroide nicht nur den Nüchternwert von Wachstumshormon, sondern vermindern auch den üblichen Anstieg nach einer insulin-induzierten Hypoglykämie (10,17,34,98). STIEL und Mitarbeiter (99) und PANTELAKIS et al. (71) konnten zudem zeigen, daß eine langdauernde Corticosteroidbehandlung oder chronischer Corticoid-Exzess beim Cushing-Syndrom vor allem die normalen, physiologischen Wachstumshormon-Peaks, wie sie über den Tag verteilt mit Spitzenwerten bis zu 32 ng/ml auftreten, vollkommen zum Verschwinden bringt. Daher resultieren auch die Schwierigkeiten, mit exogenem Wachstumshormon bei gleichzeitiger Gabe von Corticosteroiden das Wachstum zu stimulieren (53,70,80,95,111). Auf der anderen Seite besitzen die Corticosteroide auch einen Einfluß auf die Synthese und die peripheren Wirkungen des Somatomedins. So konnte KOWALEWSKY (60) bereits 1958 zeigen, daß Cortison bei den damit behandelten Hühnern die Fähigkeit des wachsenden Knochens in vivo vermindert, radioaktives Sulfat zu binden. Dies wurde von SZIGETI und Mitarbeitern (108) und EBERT und PROCKOP (28) bestätigt. EISENBARTH et al. (29) beschrieben eine Hemmung des gesamten Knorpelstoffwechsels durch Cortisol, Corticosteron und Dexamethason. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung zeigten, daß Corticosteroide in höheren Dosen nicht nur die Somatomedin-Aktivität im Serum verminderten, sondern auch die peripheren Wirkungen des Somatomedins inhibierten (15,30,31,73). Dementsprechend fand VAN DEN BRANDE et al. (116) bei gesunden Kindern eine negative Korrelation von Somatomedin-Aktivität mit dem Serum-Cortisol-Spiegel.

Da sich die Gruppen I, II und III nicht oder nur mit geringer Signifikanz voneinander unterscheiden, wurden alle Patienten ohne Corticoid-Therapie aus diesen 3 Gruppen zusammengefaßt, um den Einfluß der Corticosteroide auf das Somatomedin B zu untersuchen. So erhielten wir 21 Meßwerte von 20 Patienten, von denen 17 der Gruppe III entstammen und keinen Minderwuchs aufweisen. Wir dürfen also bei diesen Patienten, zumal der hemmende Einfluß der Corticosteroide auf das Somatomedin wegfällt, Werte erwarten, die zumindestens im unteren Normbereich liegen. Tatsächlich fanden wir aber mit $8,42 \mu\text{g/ml}$ Somatomedin B einen Mittelwert, der sich hochsignifikant ($P = 0,0005$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) vom Mittelwert des Kontrollkollektivs unterschied. Nur 6 Patienten mit rheumatoider Arthritis ohne Corticoid-Therapie weisen etwa normale Werte auf (Proben-Nr. 96,99,109,115,117, 118). Zufällig konnten wir bei einem Patienten den Somatomedin B - Wert vor und unter der Corticoidbehandlung beobachten. Dabei zeigte sich, daß der Wert von $10,5 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 109) vor Einleitung der hormonellen Therapie mit $10,3 \mu\text{g/ml}$ (Proben-Nr. 112) unter Corticosteroidbehandlung praktisch konstant blieb.

Aufgrund dieser Ergebnisse muß daher angenommen werden, daß die rheumatoide Arthritis im Kindesalter selbst bereits zu einer Verminderung des Somatomedin B - Spiegels im Serum beiträgt und daß der zusätzliche inhibierende Effekt der Corticosteroid-Therapie als relativ gering einzuschätzen ist. Diese Aussage wird auch gestützt durch die Beobachtung, daß sich der Mittelwert der Patientengruppe, die weder Corticosteroide noch ACTH erhielt, statistisch kaum von dem Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration derjenigen Patientengruppe unterscheidet, die unter einer Corticosteroid- und/oder ACTH-Therapie stand (siehe 4.3.4.; Abbildung 3a).

5.5. Schlußbetrachtung

Aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Arbeit muß geschlossen werden, daß die rheumatoide Arthritis im Kindesalter eine Verminderung des Somatomedin B - Spiegels im Serum bewirkt. Diese Tatsache darf mit großer Wahrscheinlichkeit als ein Faktor in einem sicher multifaktoriellen Krankheitsgeschehen betrachtet werden, das bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis zu einer Verzögerung des Wachstums und zur Entwicklung eines Minderwuchses führen kann.

Um einen besseren Überblick zu gewinnen, wurden die drei untersuchten Gruppen der Patienten mit rheumatoider Arthritis zusammengefaßt und der Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration für jede Jahrgangsstufe ermittelt. Dies war möglich, da sich die drei Gruppen nicht oder nur mit geringer Signifikanz voneinander unterscheiden. Diese Werte wurden in gleicher Weise wie das Kontrollkollektiv (Abbildung 2) gegen das Alter aufgetragen (Abbildung 6). Ein Vergleich der so erhaltenen Kurve mit der des Kontrollkollektivs macht das Verhalten der Somatomedin B - Konzentration bei rheumatoider Arthritis sehr gut deutlich. Auffällig ist neben der ungefähren Parallelität der Kurven vor allem das große Defizit an Somatomedin B bei Kindern mit rheumatoider Arthritis im Alter bis zu etwa 7 Jahren. Wenn wir der Grundkrankheit einen Einfluß auf das Somatomedin B - und möglicherweise auch noch auf andere Wachstumsfaktoren - zuschreiben, würde das bedeuten, daß vor allem Kinder, deren Alter bei Beginn der Erkrankung an rheumatoider Arthritis unter sieben Jahren liegt, besonders stark von der Gefahr des Minderwachstums betroffen wären. Dieser frühe Erkrankungsbeginn findet sich vor allem beim Still-Syndrom, das definitionsgemäß mit einer Viszeralbeteiligung einhergeht. Die Affektion der Leber, dem wahrscheinlich wichtigsten Bildungsort der Somatomedin-Aktivität, wäre somit verantwortlich für den

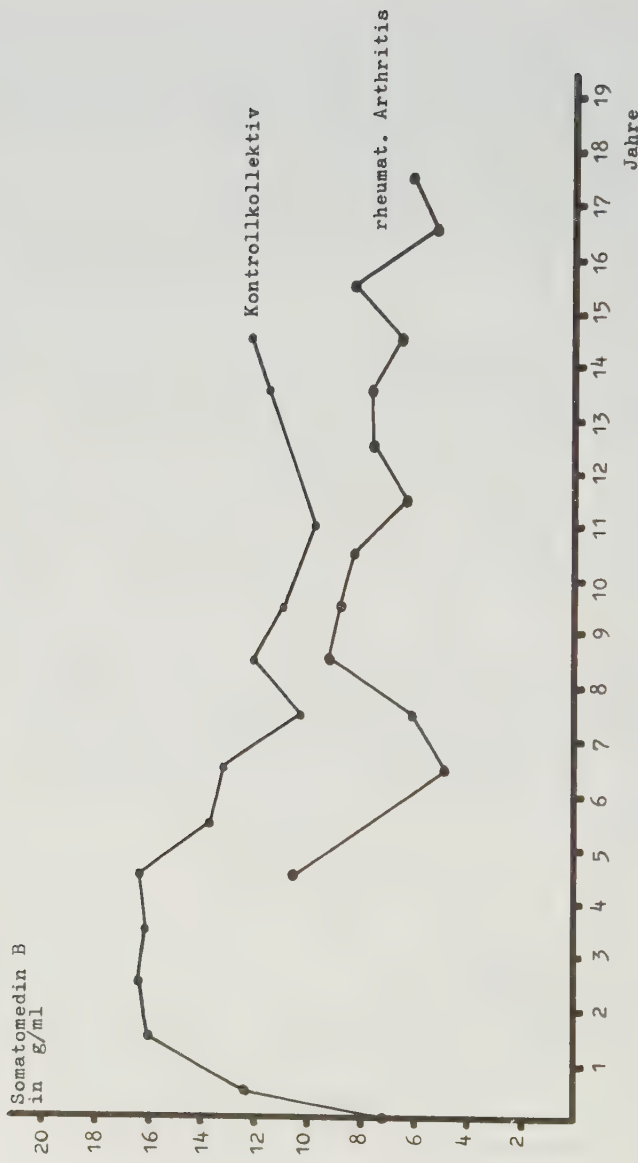


Abbildung 6: Vergleich der Jahrgangsmittelwerte für Somatomedin B des Kontrollkollektivs mit dem Gesamtkollektiv der Kinder mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom, ausgenommen die extrem hohen Werte der Proben-Nr. 34, 45 und 49

Minderwuchs, wie er vermehrt beim Still-Syndrom auftritt. Einen weiteren Hinweis dafür, daß das Still-Syndrom in verstärktem Maß von einem Minderwuchs bedroht ist, liefert die Beobachtung, daß der Mittelwert der Somatomedin B-Konzentration der Patienten mit Still-Syndrom - wenn auch nur gering statistisch signifikant - niedriger liegt als der Mittelwert der Patienten mit rheumatoider Arthritis.

In höherem Alter ist dagegen das Somatomedin B - Defizit nicht mehr so ausgeprägt und dementsprechend finden wir bei Kindern mit Erkrankungsbeginn in höherem Alter weit seltener noch das Auftreten eines Minderwuchses. Bei Kindern mit rheumatoider Arthritis fällt der Wert für Somatomedin B auch wesentlich früher auf das Erwachsenen-niveau von ca. $6,0 \mu\text{g/ml}$; dies kann - neben anderen Faktoren - eventuell dafür verantwortlich sein, daß die zu erwartende Endgröße nicht ganz erreicht wird, ohne allerdings unter die 3. Perzentile abzufallen.

Ob allerdings die Bestimmung der Somatomedin B - Konzentration in die Diagnostik der rheumatoiden Arthritis übernommen werden kann, darf trotz der eindeutigen Ergebnisse dieser Arbeit bezweifelt werden. Denn zum einen ist die Streubreite der Somatomedin B - Konzentration zu groß, um von einem einzigen individuellen Wert auf die Erkrankung schließen zu können. Zum zweiten ist es durchaus möglich, daß bei anderen rheumatischen Erkrankungen oder bei Sepsis ebenfalls niedrigere Somatomedin B - Spiegel gefunden werden, sodaß eine differentialdiagnostische Trennung von rheumatoider Arthritis, Still-Syndrom oder Subsepsis allergica nicht möglich ist. Untersuchungen hierzu liegen bisher nicht vor. Zum dritten ist das Meßverfahren noch zu zeitraubend und zu aufwendig, um als Routinebestimmung durchgeführt zu werden, zumal gerade bei der rheumatoiden Arthritis eine ganze Reihe von klinischen und röntgenologischen Parametern zur Verfügung

steht, um die Diagnose zu sichern. Die Ergebnisse dieser Arbeit könnten aber dazu beitragen, die Pathogenese des Minderwuchses bei der rheumatoiden Arthritis im Kindesalter ein klein wenig zu erhellen.

6. Zusammenfassung

Als eine Komplikation tritt bei der juvenilen rheumatoiden Arthritis und beim Still-Syndrom in bis zu 17 % der Fälle eine Wachstumsverzögerung bis hin zum Wachstumsstillstand auf. Die Ursache dieses Minderwuchses besteht weder in einem Mangel an Produktion und Sekretion von Wachstumshormon, noch konnte die häufig notwendige Therapie mit Corticosteroiden bisher voll dafür verantwortlich gemacht werden.

Da inzwischen bekannt ist, daß das Wachstumshormon nicht direkt auf das wachsende Gewebe einwirkt, sondern über eine Familie von wachstumshormonabhängigen Mediatoren, die "Somatomedine", wurde in dieser Arbeit die Konzentration von Somatomedin B im Serum von insgesamt 59 Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom bestimmt, um die Pathogenese des Minderwuchses zu untersuchen. 31 dieser Kinder zeigten eine Wachstumsretardierung unter die 3. Perzentile, die bei 18 Kindern mit Wachstumshormon zu therapieren versucht wurde. Als Kontrollgruppe diente eine Gruppe von 30 gesunden, normal entwickelten Kindern.

Die Bestimmung des Somatomedin B erfolgte mit Hilfe eines von YALOW (126) entwickelten und vom Research Department der Firma KABI (52) vertriebenen Radioimmunoassay, der in dieser Arbeit geringfügig modifiziert angewandt wurde. Für das Kontrollkollektiv ergab sich ein Mittelwert von $12,40 \mu\text{g/ml}$ (Median: $12,2 \mu\text{g/ml}$) Somatomedin B. Die Kinder mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom wurden in drei Gruppen eingeteilt: Für die Gruppe I, Patienten mit Minderwuchs ohne Wachstumshormontherapie, wurde ein Mittelwert von $7,92 \mu\text{g/ml}$ (Median: $7,2 \mu\text{g/ml}$), für die Gruppe II, Patienten mit Minderwuchs mit Wachstumshormontherapie, ein Mittelwert von $6,85 \mu\text{g/ml}$ (Median: $6,6 \mu\text{g/ml}$) und für die Gruppe III, Patienten ohne Min-

derwuchs, ein Mittelwert von $8,77 \mu\text{g/ml}$ (Median: $8,2 \mu\text{g/ml}$) ermittelt. Alle drei Gruppen unterscheiden sich hochsignifikant ($P = 0,0005$; U-Test von Wilcoxon, Mann und Whitney) vom Kontrollkollektiv.

Um den Einfluß der Corticosteroid-Therapie näher zu beleuchten, wurde die Somatomedin B - Konzentration im Serum von 20 Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom, die keine Corticosteroide erhielten, gemessen und ein Mittelwert von $8,42 \text{ g/ml}$ (Median: $7,9 \mu\text{g/ml}$) bestimmt. Auch dieser Wert unterscheidet sich hochsignifikant ($P = 0,0005$) vom Kontrollkollektiv. Dagegen unterscheidet sich der Mittelwert der Somatomedin B - Konzentration der Patienten, die unter einer Therapie mit Corticoiden und/oder ACTH standen, mit $7,64 \mu\text{g/ml}$ (Median: $7,2 \mu\text{g/ml}$) kaum ($P = 0,05$) vom Mittelwert der Patienten ohne Corticosteroid-Therapie.

Ein geringer statistischer Unterschied ($P = 0,0125$) fand sich zwischen den Mittelwerten der Somatomedin B - Konzentration der Patienten mit Still-Syndrom mit $6,76 \mu\text{g/ml}$ (Median: $6,1 \mu\text{g/ml}$) und der Patienten mit rheumatoider Arthritis mit $8,39 \mu\text{g/ml}$ (Median: $7,8 \mu\text{g/ml}$).

Aus den Ergebnissen dieser Arbeit darf geschlossen werden, daß die juvenile rheumatoide Arthritis und das Still-Syndrom eine Verminderung der Somatomedin B - Konzentration im Serum bewirkt, die auch durch exogenes Wachstumshormon nicht oder nur geringfügig auszugleichen ist. Der Einfluß der Corticosteroid-Therapie auf die Somatomedin B - Konzentration dürfte dagegen vergleichsweise gering einzuschätzen sein. Es zeigte sich, daß das Somatomedin B - Defizit vor allem bei Kindern unter sieben Jahren besonders ausgeprägt ist und daß somit vor allem Kinder, die bei Erkrankungsbeginn jünger als sieben Jahre sind, besonders von der Gefahr der Wachstumsbeeinträchtigung betroffen sein dürften. Es ist nicht auszuschließen, daß der Mangel an Somatomedin B bei Kindern mit rheumatoider

Arthritis und Still-Syndrom ein Faktor in dem sicher komplexeren Krankheitsgeschehen ist, der einen Minderwuchs bewirken kann.

7. Literaturverzeichnis

- (1) S. Almquist
Studies of sulfation factor activity of human serum.
Effect of human growth hormone on sulfation factor
levels in pituitary dwarfism.
Acta endocrin. 35, 381 (1960)
- (2) S. Almquist, D. Ikkos, R. Luft
Studies on sulfation factor activity of human serum.
Serum sulfation factor in hypopituitarism and acro-
megaly.
Acta endocrin. 36, 577 (1961)
- (3) S. Almquist, I. Rune
Studies on sulfation factor activity of human serum.
The variation of sulfation factor with age.
Acta endocrin. 36, 566 (1961)
- (4) S. Almquist, T. Falkhøden
Studies on sulfation factor activity of human serum.
Rate of decrease of serum sulfation factor after
hypophysectomy
Acta endocrin. 37, 315 (1961)
- (5) B.M. Ansell, E.G.L. Bywaters
Growth in Still-disease
Ann. Rheumat. Dis. 15, 295 (1956)
- (6) E. Binet, A. Schlumberger, J.-L. Chaussain, J.-C. Job
L'activité somatomédine du sérum chez l'enfant normal
et dans les hypopituitarismes
Arch. Franc. Pédiat. 31, 339 (1974)
- (7) F.M. Blodgett, L. Burgin, D. Jezzoni, D. Gribetz,
N.B. Talbot
Effects of prolonged cortisone therapy on the statu-
ral growth, skeletal maturation and metabolic status
of children
New Engl. J. Med. 254, 636 (1956)
- (8) J.E. Boone, J. Baldwin, C. Levine
Juvenile rheumatoid arthritis
Pediatr. Clin. North America 21, 885 (1974)
- (9) O. Butenandt, D. Knorr, E. Stoeber
Die Ursachen der Wachstumshemmung bei der rheuma-
toiden Arthritis (primär-chronischen Polyarthrititis)
im Kindesalter
Z. Rheumaforschung 21, 280 (1962)

- (10) O. Butensndt, A. Kelch, E. Rajmann
Growth hormone studies in patients with rheumatoid
arthritis with or without glucocorticoid therapy
Z. Kinderheilkunde 118, 53 (1974)
- (11) O. Butensndt, R. Eder, A. Clados-Kelch
Wachstumshormonbestimmungen bei Kindern mit
rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatol. 4, 47 (1976)
- (12) O. Butensndt
Rheumatoid arthritis and dwarfism in children.
Treatment with human growth hormone
Europ. J. Ped. im Druck (1978)
- (13) G.L. Bywaters
Chronischer Rheumatismus im Kindesalter
Ann. Nestle 13, 20 (1958)
- (14) J.J. Calabro, J.M. Marchessano
Juvenile rheumatoid arthritis
New Engl. J. Med. 277, 696 (1967)
- (15) J.S. Clarke, B.S. Wingfield, M.L. McNatt, M.J. Elders,
E.R. Hughes
Studies on the mechanism of growth inhibition of
glucocorticoids
Clin. Res. 21, 109 (1973)
- (16) K.L. Cohen, S.P. Nissley
The serum half-life of somatomedin activity:
Evidence for growth hormone dependence
Acta endocrin. 83, 243 (1976)
- (17) J.R. Daly, M.R. Fletcher, D. Glass, D.J. Chambers,
L. Bitensky, J. Chayen
Comparison of effects of long-term corticotrophin
and corticosteroid treatment on responses of plasma
growth hormone, ACTH and corticosteroid to hypo-
glycaemia
Brit. Med. J. 521 (1974/II)
- (18) W.H. Daughaday, W.D. Salmon jr. F. Alexander
Sulfation factor activity of sera from patients
with pituitary disorders
J. Clin. Endocrin. Metab. 7, 743 (1959)

- (19) W. H. Daughaday, J.K. Mariz
Conversion of prolin-U-C¹⁴ to labelled hydroxyprolin
by rat cartilage in vitro: Effect of hypophysectomy,
growth hormone and cortisol
J. Lab. Clin. Med. 59, 741 (1962)
- (20) W.H. Daughaday, M.L. Parker
Sulfation factor measurement as an aid in the re-
cognition of pituitary dwarfism
J. Clin. Endocrin. Metab. 23, 638 (1963)
- (21) W.H. Daughaday, C. Reeder
Synchronous activation of DNA synthesis in hypo-
physectomized rat cartilage by growth hormone
J. Lab. Clin. Med. 68, 375 (1967)
- (22) W.H. Daughaday, J.N. Heins, L. Srivastava, C. Hammer
Sulfation factor: Studies of its removal from plasma
and metabolic fate in cartilage
J. Lab. Clin. Med. 72, 803 (1968)
- (23) W.H. Daughaday, K. Hall, M.S. Raben, W.D. Salmon jr.
J.L. Van den Brande, J.J. Van Wyk
Somatomedin: proposed designation for sulfation
factor
Nature 235, 107 (1972)
- (24) W. H. Daughaday
Somatomedin levels in human beings
Adv. Metab. Disord. 8, 159 (1975)
- (25) F. David-Chaussé, J. David-Chaussé, J. Leng-Levy
Corticoides et croissance
J. Med. Bordeaux 139, 840 (1962)
- (26) A.J. D'Ercole, L.E. Underwood, J.J. Van Wyk
Serum somatomedin C in hypopituitarism and in other
disorders of growth
J. Pediatrics 90, 375 (1977)
- (27) M.V.L. Du Caju, J.L. Van den Brande
Plasma somatomedin levels in growth disturbances
Acta Pediatr. Scand. 62, 96 (1973)
- (28) P.S. Ebert, D.J. Prockop
Influence of cortisol on the synthesis of sulfated
mucopolysaccharides and collagen in chick embryos
Biochim. Biophys. Acta 136, 44 (1967)

- (29) G.S. Eisenberth, H.E. Lebovitz
Isolation and characterization of a serum inhibitor
of cartilage metabolism
Endocrinology 95, 1600 (1974)
- (30) M.J. Elders, B.S. Wingfield, L.M. McNatt, E.R. Hughes
Somatomedin activity in plasma of children receiving
prednisone (abstracted)
Pediatr. Res. 7, 324 (1973)
- (31) M.J. Elders, B.S. Wingfield, L.M. McNatt, J.S. Clark,
E.R. Hughes
Glucocorticoid therapy in children. Effect on
somatomedin secretion
Amer. J. Dis. Child. 129, 1393 (1975)
- (32) T. Eversmann, B. Glöckner, M. Gottsmann, G. Weidl,
K. von Werder
Somatomedin B in acromegaly, liver cirrhosis and
renal failure
Acta endocrin., Advance Abstracts of Papers,
XI. Acta Endocrinologica Congress, Lausanne
19. - 23. June 1977 p. 186
- (33) C.J. Falliers, L.S. Tan, J. Szentivanyi, J.R. Jor-
gensen, S.C. Bukantz
Childhood asthma and steroid therapy as influences
on growth
Amer. J. Dis. Child. 105, 127 (1963)
- (34) A.G. Frantz, M.T. Rabkin
Human growth hormone. Clinical measurement, response
to hypoglycaemia and suppression by corticosteroids
New Engl. J. Med. 271, 1375 (1964)
- (35) M. Friedmann, L.B. Strang
Effect of longterm corticoids and corticotrophin
in the growth of children
Lancet 568 (1966/II)
- (36) L. Fryklund, A. Skottner, H. Sievertson, K. Hall
Somatomedin A and B. Isolation, chemistry and in
vivo effects
The Department of Endocrinology and Metabolism,
Karolinska Hospital, Stockholm, Sweden (1975)

- (37) L. Fryklund, K. Uthne, H. Sievertson, B. Westermark
Isolation and characterization of polypeptides from
human plasma enhancing the growth of normal cells
in culture
Biochem. Biophys. Res. Comm. 61, 950 (1974)
- (38) G. Giordano, E. Foppiani, F. Minuto, D. Perroni
Growth hormone and somatomedin behaviour in the
newborn
Acta endocrin. 81, 449 (1976)
- (39) D.B. Grant, J. Hambley, D. Becker, B.L. Pimstone
Reduced sulfation factor in undernourished children
Arch. Dis. Child. 48, 596 (1973)
- (40) A.W. Grokoest, A.I. Snyder, C. Ragan
Some aspects of juvenile rheumatoid arthritis
Bull. rheum. Dis. 8, 147 (1957)
- (41) K. Hall
Quantitative determination of the sulfation factor
activity in human serum
Acta endocrin. 63, 338 (1970)
- (42) K. Hall, K. Uthne
Some biological properties of purified sulfation
factor from human serum
Acta med. scand. 190, 137 (1971)
- (43) K. Hall
Effect of intravenous administration of human growth
hormone on sulfation factor activity of hypopituitary
subjects
Acta endocrin. 66, 491 (1971)
- (44) K. Hall
Human somatomedin. Determination, occurrence, bio-
logical activity and purification
Acta endocrin. Suppl. 163, 1-52 (1972)
- (45) K. Hall, P. Olin
Sulfation factor activities and growth rate during
long-term treatment of patients with pituitary
dwarfism with human growth hormone
Acta endocrin. 69, 417 (1972)
- (46) G.-A. von Harnack (Hrsg.)
Kinderheilkunde
Berlin-Heidelberg-New York (1977)

- (47) M. Hartog, M.A. Gaafar, R. Fraser
Effect of corticosteroids on serum growth hormone
Lancet 376 (1964/II)
- (48) R.L. Hintz, J.M. Seeds, R.E. Johnsonbaugh
Somatomedin and growth hormone in the newborn
Paediat. Res. 8, 369 (1973)
- (49) R.A.N. Hitchens
Decline of acute rheumatism
Ann. rheum. Dis. 15, 160 (1956)
- (50) J. Ibrahim
Die chronische Arthritis im Kindesalter
Z. orthop. Chirurgie 34, 213 (1914)
- (51) J.-C. Job
Croissance et corticothérapie
Semaine de Hopitaux 42, 376 (1966)
- (52) KABI Research Department
Set for RadioImmunoAssay SOMATOMEDIN B
Deutsche KABI gmbH, München
- (53) W.H. Kammerer, P.E. Stokes
Effects of human growth hormone in a girl dwarfed
from rheumatoid arthritis and corticosteroid therapy
Arthritis and Rheumatism 5, 304 (1962)
- (54) K.W. Kastrop, H.H. Andersen
Studies on somatomedin in newborn and its relation-
ship to the excretion of growth hormone in urine
Ped. Res. 9, 683 (1975)
- (55) R. Kienböck
Über infantile chronische Polyarthritits
Fortschr. Röntgenstr. 23, 343 (1915); 24, 65 (1916)
- (56) M.D. Kogut, S.A. Kaplan, C.S.N. Shimizu
Growth retardation: Use of sulfation factor as a
bioassay for growth hormone
Pediatrics 31, 538 (1963)
- (57) G. Kölle
Klinisches Bild und Verlauf der juvenilen rheuma-
toiden Arthritis und des Still-Syndroms. Statisti-
sche Erhebungen bei 720 Kindern.
Mtschr. Kinderheilkunde 118, 488 (1970)

- (58) G. Kölle
Langzeittherapie der rheumatoiden Arthritis des Kindes
Mschr. Kinderheilkunde 118, 505 (1970)
- (59) G. Kölle
Die juvenile rheumatoide Arthritis (juvenile chronische Polyarthritis) und das Still-Syndrom
Rheumaforum 4, G. Braun, Karlsruhe (1975)
- (60) B. Kowalewsky
Uptake of radiosulfate in growing bones of cockerels treated with cortisone and certain anabolic-androgenic steroids
Endocrinology 63, 759 (1958)
- (61) J.G. Kuhns, L.T. Swaim
Disturbances of growth in chronic arthritis in children
Amer. J. Dis. Child. 43, 1118 (1932)
- (62) A.-L. Leaksönen
A prognostic study of juvenile rheumatoid arthritis
Acta paed. scand. Suppl. 166, 1 (1966)
- (63) C.A. Laurin, J.C. Favreau
Rheumatoid disease in children
Canad. med. Ass. J. 89, 288 (1963)
- (64) M. Lecornu
Le facteur sérique de sulfation (somatomedine) dans les retards de croissance, le gigantisme cérébral et l'acromégalie
Arch. Franc. Péd. 30, 595 (1973)
- (65) P. Louyot, A. Gaucher, P. Benoit, D. Rabouille
Conséquences sur la croissance d'une cortico-thérapie de 14 années dans un cas de maladie de Still
Annales Médicales de Nancy 4, 48 (1965)
- (66) H.E. Mayberry, J.L. Van den Brande, J.J. Van Wyk, W.J. Waddell
Early localization of ^{125}I -labelled human growth hormone in adrenals and other organs of immature hypophysectomized rats
Endocrinology 88, 1309 (1971)

- (67) P. McConaghey, S.B. Sledge
Production of sulfation factor by the perfused liver
Nature (London) 225, 1249 (1970)
- (68) P.D. McConaghey
The production of "sulfation factor" by the rat liver
J. Endocrin. 52, 1 (1972)
- (69) P. McConaghey, J. Dehnell
Preliminary studies of "sulfation factor" production by rat kidney
J. Endocrin. 52, 587 (1972)
- (70) H.G. Morris, J.R. Jorgensen, H. Elrick, R.E. Goldsmith
Metabolic effects of human growth hormone in corticosteroid treated children
J. Clin. Invest. 47, 436 (1968)
- (71) S.N. Pantelakis, C.A. Sinaniotis, S. Sbirakis, D. Ikkos, S.A. Doxiadis
Night and day growth hormone levels during treatment with corticosteroids and corticotrophin
Arch. Dis. Child. 47, 605 (1972)
- (72) L.S. Philipps, A.C. Herington, W.H. Daughaday
Somatomedin stimulation of sulfate incorporation in porcine costal cartilage discs
Endocrinology 94, 856 (1974)
- (73) L.S. Phillips, A.C. Herington, W.H. Daughaday
Steroid hormone effects on somatomedin I: Somatomedin action in vitro
Endocrinology 97, 780 (1975)
- (74) B.L. Pimstone, W. Wittmann, J.D.L. Hansen, P. Murray
Growth hormone and Kwashiorkor. Role of protein in growth hormone homeostasis
Lancet 779 (1966/II)
- (75) B.L. Pimstone, D.J. Becker, J.D.L. Hansen
Human growth hormone in protein-calorie malnutrition in: Growth and Growth Hormone p. 389
Ed. by A. Pecile and E.E. Müller, Excerpta Medica, Amsterdam (1972)

- (76) G.F. Powell, J.A. Brasel, R.M. Blizzard
Emotional deprivation and growth retardation
simulating idiopathic hypopituitarism.
I. Clinical evaluation of the syndrome
New Engl. J. Med. 276, 1271 (1967)
- (77) A. Prader, J.M. Tanner, G.A. von Harnack
Catch-up growth following illness or starvation
J. Pediatr. 62, 646 (1963)
- (78) M.A. Preece
Effect of administered corticosteroids on growth
of children
Postgrad. Med. J. 52, 625 (1976)
- (79) L. Raith
Einführung in radioimmunologische Methoden
Byk-Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika
Frankfurt a.M. (1975)
- (80) A.W. Root, A.M. Bongiovanni, W.R. Eberlein
Studies of the secretion and metabolic effects of
human growth hormone in children with glucocor-
ticoid-induced growth retardation
J. Pediatr. 75, 826 (1969)
- (81) A. Sadeghi-Nejad, B. Senior
Adrenal function, growth, and insulin in patients
treated with corticoids on alternate days
Pediatrics 43, 277 (1969)
- (82) P. Saenger, E. Wiedemann, E. Schwartz, S. Korth-
Schutz, J.E. Lewy, R.R. Riggio, A.L. Rubin,
K.H. Stenzel, M.I. New
Somatomedin and growth after renal transplantation
Pediatr. Res. 8, 163 (1974)
- (83) P. Saenger, E. Wiedemann, S. Korth-Schutz, J.E. Lewy
R.R. Riggio, A.L. Rubin, K.H. Stenzel, E. Schwartz,
M.I. New
Serum somatomedin (SM) and growth in chronic renal
failure and after renal transplantation
Acta Paed. Scand. 63, 329 (1974)
- (84) W.D. Salmon jr. W.H. Daughaday
Sulfation factor, a serum component mediating the
action of growth hormone in stimulating the in-
corporation of sulfate into cartilage
J. Clin. Invest. 35, 733 (1956)

- (85) W.D. Salmon jr., W.H. Daughaday
A hormonally controlled serum factor which stimulates sulfate incorporation by cartilage in vitro
J. Lab. Clin. Med. 49, 825 (1957)
- (86) W.D. Salmon jr., M.R. DuVall
A serum fraction with sulfation factor activity stimulates in vitro incorporation of leucine and sulfate into protein-polysaccharide complexes, uridine into RNA and thymidine into DNA of costal cartilage from hypophysectomized rats
Endocrinology 86, 721 (1970)
- (87) W.D. Salmon jr., M.R. DuVall
In vitro stimulation of leucine incorporation into muscle and cartilage protein by a serum fraction with sulfation factor activity: Differentiation of effects from those of growth hormone and insulin
Endocrinology 87, 1168 (1970)
- (88) L. Sanger
Klinische Studie uber schwere Wachstumsretardierung bei juveniler rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Verh. Dtsch. Ges. Rheumatologie 4, 42 (1976)
- (89) L. Sanger
Klinische Verlaufsuntersuchung der Wachstumsretardierung von Kindern mit rheumatoider Arthritis und Still-Syndrom
Mschr. Kinderheilkunde 122, 331 (1974)
- (90) R.M. Schimpff, M. Donnadieu
Quantitative determination of somatomedin in human serum
Biomedicine 19, 142 (1973)
- (91) R.M. Schimpff, M. Donnadieu, M. Gourmelen, F. Girard
The effects of HGH treatment on somatomedin levels in serum
Horm. Met. Res. 6, 494 (1974)
- (92) R.M. Schimpff, D. Lebrec, M. Donnadieu
Somatomedin production in normal adults and cirrhotic patients
Acta endocrin. 86, 355 (1977)
- (93) S.L. Schwalbe, P.R. Bretts, P.H.W. Rayner, B.T. Rudd
Somatomedin in growth disorders and chronic renal insufficiency in children
Brit. Med. J. 679 (1977/I)

- (94) H. Sievertson, L. Fryklund, K. Uthne, K. Hall,
B. Westermark
Isolation and chemistry of human somatomedin A
and B
Advanc. Metab. Disorders 8, 47 (1975)
- (95) L.F. Soyka, J.D. Crawford
Antagonism of human growth hormone (HGH) by
cortisone
J. Pediatr. 85, 1110 (1964)
- (96) L.F. Soyka, J.D. Crawford
Antagonism by cortisone of the linear growth in-
duced in hypopituitary patients and hypophysecto-
mized rats by human growth hormone
J. Clin. Endocrin. Metab. 25, 469 (1965)
- (97) G.S.G. Spencer, P.A. Zorab
Plasma somatomedin activity in normal and scoliotic
children
Pediatr. Res. 11, 883 (1977)
- (98) R.S. Stempfel, B.M. Sheikolishans, H.E. Lebovitz,
E. Allen, R.C. Franks
Pituitary growth hormone suppression with low-dosage,
long-acting corticoid administration
J. Pediatr. 73, 767 (1968)
- (99) J.N. Stiel, D.P. Isiano, G.W. Liddle
Effect of glucocorticoids on plasma growth hormone
in man
Metabolism 19, 158 (1970)
- (100) G.F. Still
On a form of chronic joint disease in children
Med.-Chir. Trans. 80, 47 (1897)
- (101) E. Stoeber, G. Kölle
Klinik und Therapie der primär chronischen Poly-
arthritits im Kindesalter
Med. Klinik 51, 2197 (1956)
- (102) E. Stoeber
Corticosteroid treatment of juvenile chronic
polyarthritis over 22 years
Europ. J. Pediatr. 121, 141 (1978)

- (103) E. Stoeber
Bericht über das Rheumakolloquium an der Kinder-
klinik Garmisch-Partenkirchen vom 4. bis 5. Septem-
ber 1959
Z. f. Rheumaforsch. 19, 357 (1960)
- (104) E. Stoeber, G. Kölle
Die Nebennierenhormonbehandlung der rheumatoiden
Arthritis und ihre Syndrome im Kindesalter. Eine
Sechs-Jahres-Übersicht
Z.f. Rheumaforsch. 19, 231 (1960)
- (105) M.C. Stuart, L. Lazerus
Somatomedins
Med. J. Aust. 1, 816 (1975)
- (106) R.A. Sturge, C. Beardwell, M. Hartog, D. Wright,
B.M. Ansell
Cortisol and growth hormone secretion in relation
to linear growth: Patients with Still's disease
on different therapeutic regimen
Brit. Med. J. 547 (1970/III)
- (107) H. Svan, K. Hall, M. Ritzen, K. Takano, A. Skottner
Somatomedin A and B in serum from neonates, their
mothers and cord blood
Acta endocrin. 85, 636 (1977)
- (108) M. Szigeti, E. Ezer, L. Szporny, G. Fekete
Acute inhibitory action of glucocorticoids on
the uptake of sulfur by bone tissue in vivo
Steroids 5, 729 (1965)
- (109) K. Takano, K. Hall, L. Fryklund, A. Holmgren,
H. Sievertsson, K. Uthne
Somatomedin A in human serum determined by radio-
receptorassay
Acta endocrin. 82, 449 (1976)
- (110) K. Takano, N. Hizuka, N. Hayashi, K. Shizume,
Y. Motoike, H. Obata
Serum somatomedin peptides measured by somatome-
din A radioreceptorassay in chronic liver disease
J. Clin. Endocrin. 45, 828 (1977)
- (111) J.M. Tanner, R.H. Whitehouse
Growth response of 26 children with short stature
given human growth hormone
Brit. Med. J. 69 (1967/II)

- (112) L. Tato, M.V.L. Du Caju, C. Prevot, R. Rappaport
Early variations of plasma somatomedin activity
in the newborn
J. Clin. Endocrin. Metab. 40, 534 (1975)
- (113) K. Uthne, T. Uthne
Influence of liver resection and regeneration
on somatomedin (sulfation factor) activity in
sera from normal and hypophysectomized rats
Acta endocrin. 71, 255 (1972)
- (114) K. Uthne
Human somatomedins. Purification and some studies
on their biological actions
Acta endocrin. Suppl. 175, 1 (1973)
- (115) J.L. Van den Brande
Plasma somatomedin. Studies on some of its
characteristics and on its relationship with
growth hormone
Doctoral Thesis, Erasmus University, Rotterdam (1973)
- (116) J.L. Van den Brande, S. Van Buul, U. Heinrich,
F. Van Roon, T. Zurcher, A.C. Van Steirtegem
Further observations on plasma somatomedin
activity in children
Adv. Metab. Disord. 8, 171 (1975)
- (117) T.E. Van Mettre jr., L. Pinkertone
Growth suppression in asthmatic children receiving
prolonged therapy with prednisone and methylpred-
nisolon
J. Allergy 30, 103 (1959)
- (118) T.E. Van Mettre, W.A. Niermann, L.J. Rosen
A comparison of the growth suppressive effect of
cortisone, prednisone and other adrenal cortical
hormones
J. Allergy 31, 531 (1960)
- (119) J.J. Van Wyk, L.E. Underwood, R.L. Hintz,
D.R. Clemmons, S.J. Voina, R.P. Weaver
The somatomedins. A family of insulin-like hormones
under growth hormone control
Recent Progress Horm. Res. 36, 259 (1974)

- (120) D.J. Ward, M. Hartog, B.M. Ansell
Corticosteroid-induced dwarfism in Still's disease
treated with human growth hormone. Clinical and
metabolic effects including hydroxyprolin ex-
cretion in two cases
Ann. Rheum. Dis. 25, 416 (1966)
- (121) A. Wasteson, B. Westermark, K. Uthne
Somatomedin A and B: Demonstration of two
different somatomedin-like components in human
plasma
Advanc. Metab. Disorders 8, 101 (1975)
- (122) J. Weill
La Polyarthrite rhumatoid de l'enfant
Semaine de Hopitaux 41, 889 (1965)
- (123) B. Westermark, A. Wasteson
The response of cultured human normal glial cells
to growth factors
Advanc. Metab. Disorders 8, 85 (1975)
- (124) J.P.G. Williams, S. Hughes
Somatomedin activity from rat livers perfused
with human growth hormone
J. Endocrin. 63, 585 (1974)
- (125) A. Wu , D.B. Grant, J. Hambley, A.J. Levi
Reduced serum somatomedin activity in patients
with chronic liver disease
Clin. Sci. molec. med. 47, 359 (1974)
- (126) R.S. Yalow, K. Hall, R. Luft
Radioimmunoassay of Somatomedin B
J. Clin. Invest. 55, 127 (1975)
- (127) R.S. Yalow, K. Hall, R. Luft
Immunoreactive somatomedin B in urine
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 638 (1975)
- (128) D.W. Zutshi, M. Friedmann, B.M. Ansell
Corticotrophin therapy in juvenile chronic
polyarthritis (Still's disease) and effect on
growth
Arch. Dis. Childh. 46, 584 (1971)

Für die Überlassung des Themas und die stets geduldige und freundliche Beratung bei der Ausarbeitung danke ich Herrn Prof. Dr. med. Otfried B u t e n a n d t .

Sehr herzlich bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Rheuma-Kinderklinik der Rummelsberger Anstalten der Inneren Mission e.V. in Garmisch-Partenkirchen unter dem damaligen, inzwischen leider verstorbenen Chefarzt Herrn Dr. med. habil. Gert K ö l l e für die freundliche Überlassung von Patienten und die Möglichkeit, diese zu untersuchen und Serumproben zu gewinnen.

Weiterhin schulde ich Dank Herrn Dr. T. E v e r s m a n n, sowie Fr. G. W e i d l und Fr. B. G l ö c k n e r vom Hormonlabor der Medizinischen Klinik der Universität München, Ziemssenstraße, die für mich die Markierung des Tracers durchführten und manchen guten Rat bereit hielten.

Zu Dank verpflichtet bin ich auch Herrn B a u e r und seiner Assistentin von der EDV-Abteilung der Medizinischen Klinik der Universität München, Ziemssenstraße, die mir einen Großteil der statistischen Berechnungen abnahmen.

Zuletzt möchte ich mich noch bedanken bei den Damen des Hormonlabors der Kinderklinik der Universität München für die überaus herzliche Aufnahme und die stete Hilfsbereitschaft. Mein ganz besonderer Dank gilt hier Fr. Claudia W o h l f a r t h, die mich in die radioimmunologische Methodik einführte und mir viele wertvolle Tips bei der Durchführung der Assays gab.

L e b e n s l a u f

- 20.4.1946 geboren in Dillingen/Donau als Sohn des Bundesbahnbeamten Ludwig Ripperger und seiner Ehefrau Barbara, geb. Zerle
- 1952 Eintritt in die Volksschule Donauwörth
- 1953 Umzug nach Augsburg
- 1957 Übertritt in das Realgymnasium Augsburg
- 1965 Beginn einer Lehre als Bankkaufmann
- 1968 Abschluß der Lehre mit Kaufmannsgehilfenprüfung
- 1968/69 Grundwehrdienst von 18 Monaten
- 1969 Heirat und Geburt einer Tochter
- 1970 Eintritt in das Bayernkolleg Augsburg
- 1973 Abitur und Beginn des Medizinstudiums an der Ludwig Maximilians-Universität München
- 1974 Geburt eines Sohnes
- 1975 Ärztliche Vorprüfung
- 1976 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1978 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
- 1979 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

